

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N° 477

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Guy-Julien-Marie CHOUINARD

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris.

Né le 21 novembre 1911, à Rennes (Ille-et-Vilaine).

Les Sels de Testostérone chez la Femme
Contribution à l'Etude des Manifestations Viscérales
de l'Hyperfolliculinie

Travail du Service de M. le Professeur Chiray (Hôpital Bichat)

Président : M. CHIRAY, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, EDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1939

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Guy-Julien-Marie CHOUINARD

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris.

Né le 21 novembre 1911, à Rennes (Ille-et-Vilaine).

Les Sels de Testostérone chez la Femme
Contribution à l'Etude des Manifestations Viscérales
de l'Hyperfolliculinie

Travail du Service de M. le Professeur Chiray (Hôpital Bichat)

Président : M. CHIRAY, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, EDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1939

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.	ROUVIERE.
Physiologie		Léon BINET.
Physique médicale		STROHL.
Chimie médicale		POLONOVSKI
Bactériologie		Robert LEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale		BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales		BAUDOUIN.
Pathologie médicale		ABRAMI.
Pathologie chirurgicale		MONDOR.
Anatomie pathologique		LEROUX.
Histologie		CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale		TIFFENEAU.
Thérapeutique		HARVIER.
Hygiène et médecine préventive		TANON.
Médecine légale		BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie		LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée		FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie		CHIRAY.
Clinique médicale		LOEPER.
		CARNOT.
		CLERC.
		Marcel LABBE.
		LEREBoullet.
		NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance		H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants		GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale		GUILAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux		CUNEO.
Clinique des maladies infectieuses		GOSSET.
Clinique chirurgicale		GRÉGOIRE.
		LENORMANT.
Clinique ophtalmologique		TERRIEN.
Clinique urologique		CHEVASSU.
		COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements		JEANNIN.
		LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique		MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale		RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique		LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale		Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique		Maurice VILLARET.
Clinique de la Tuberculose		TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte		MATHIEU.
Clinique de cardiologie		LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie		Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale		N...
		HAZARD.
		HOVELACQUE.
		MULON.
		OLIVIER.
		SANNIÉ.
		VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
BARIÉTY Pathologie médicale.	COSTE Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.	DOGNON Physique.
BERNARD (Etienne) Pathologie médicale.	FEY Urologie.
BEZANÇON	FUNCK Pathologie chirurgicale.
(Justin) Hydrologie.	GALLIARD Parasitologie.
BOULIN Pathologie médicale.	GASTINEL Bactériologie.
BULLIARD Histologie.	DE GAUDART D'ALLAINES, Patholo-
CATHALA Pathologie médicale.	gie chirurgicale.



II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES .. Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN ... Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL.. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LEVY .. Pharmacologie.

MM.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MÈNEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE.. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHEL Physiologie.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.
 ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUÉNIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER . Pathologie chirurgicale.

MM.
 LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER ... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 SCHWARTZ ... Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.
 ALAJOUANINE.
 AUBERTIN.
 BRULÉ.
 CHABROL.
 DONZELOT.
 DUVOIR.
 LIAN.
 PASTEUR-VAL-
 LÉRY-RADOT.
 SÉZARY.

Clinique médicale.

MM.
 BASSET.
 BROCO.
 CADENAT.
 GATELLIER.
 MOURE.
 QUÉNU.
 VELTER.

Clinique chirurgicale

MM.
 ECALLE.
 METZGER.

Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
 LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
 RUPPE Stomatologie.
 WEIL-HALLÉ Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON PERE (*in memoriam*)

*Dont la vie toute d'honneur et de probité
m'a tracé un chemin dont je ne m'écarterai
pas.*

A MA FEMME

*Qu'elle reçoive ici le gage de ma pro-
fonde et affectueuse tendresse.*

A MA MERE

*Dont la vie toute de dévouement et de
devoir doit être pour moi un symbole.*

A MES FRERES

A MON ONCLE

A MES AMIS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. CHIRAY

Professeur d'hydrologie à la Faculté de Médecine.

Médecin de l'Hôpital Bichat.

*Que je remercie du grand honneur qu'il
a bien voulu me faire en acceptant la pré-
sidence de cette thèse.*

*En témoignage de mon profond et res-
pectueux attachement.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR RAYMOND BERNARD

Chirurgien des Hôpitaux.

*Dont je suis si fier d'avoir été l'élève.
En témoignage de ma vive gratitude pour
l'intérêt qu'il n'a jamais cessé de me té-
moigner.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR BOURGEOIS

Oto-rhino-laryngologiste de l'Hôpital Tenon.

*Qu'il veuille trouver ici l'expression de
ma profonde reconnaissance.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Externat de Rennes.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LE MONIET.

MONSIEUR LE PROFESSEUR ALPHONSE PELLE (*int. pr.*).

Externat de Paris.

MONSIEUR LE DOCTEUR A. RICHARD.

MONSIEUR LE DOCTEUR RAYMOND BERNARD.

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. MONDOR.

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. CHIRAY.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MOLLARD

Assistant à l'Hôpital Bichat.

*Pour toutes les preuves de bienveillance
qu'il m'a données, en témoignage de ma
reconnaissance et de mon profond attache-
ment.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR GUY ALBOT

Médecin des Hôpitaux.

A MON AMI LE DOCTEUR J. SCEMAMA (*in memoriam*).

Assistant à l'Hôpital Bichat.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ABEL PELLE

Professeur à l'Ecole de Médecine de Rennes.

INTRODUCTION

Il est bien probable que les cliniciens, de toute éternité, firent de l'endocrinologie et de l'opothérapie sans le savoir. Mais ces branches de la médecine et de la thérapeutique végétèrent dans la méconnaissance de leurs lois jusqu'au jour, qui n'est pas très lointain, où les méthodes des greffes et celles des extraits permirent aux médecins de guérir des symptômes dans le même temps où elles les leur enseignèrent.

C'était un grand pas d'accompli : ce n'était pourtant qu'une marche superficielle. Sur beaucoup de troubles glandulaires, les extraits d'organes demeurèrent sans la moindre action utile et par la suite ne nous apprirent sur eux rien qui puisse résister à une analyse des faits.

Mais depuis quelques années, les progrès de la chimie biologique ont mis entre nos mains des hormones pures, d'une efficacité rapide si le trouble considéré résulte bien d'un taux organique inversement proportionnel de l'hormone antagoniste et d'un danger pareillement net dans le cas contraire. Alors on commença à dissocier les états sommairement englobés sous le terme d'insuffisance glandulaire, à cataloguer pour chaque glande les troubles cliniques

de deux groupes opposés, celui des insuffisances et celui des excès : travail de division qui n'avait été permis auparavant que pour le déséquilibre de la glande thyroïde.

Cette classification s'opère en ce moment pour les troubles endocriniens d'origine sexuelle. Tant que l'hormone femelle fut seule connue, on s'exposa à des erreurs. Depuis 3 ans, l'hormone mâle est sortie des laboratoires et l'étude de cette substance, si souvent antagoniste de la folliculine, nous permet en jouant sur les deux tableaux de bien comprendre la variété et l'opposition réciproque des divers troubles fonctionnels d'origine ovarienne.

Cette étude nous enseigne davantage : l'emploi de l'hormone mâle nous montre non seulement que cette substance est capable de supprimer certains troubles ovariens, mais qu'elle peut effacer du même coup ou atténuer bien des manifestations viscérales dont la cause déclenchante et la thérapeutique nous avaient échappé jusqu'ici.

Telles sont les idées que nous ont inspiré ce travail. Après avoir exposé les caractères expérimentaux et cliniques de l'hormone mâle, nous nous sommes efforcés d'étudier grâce aux lumières qu'elle projette, les syndromes d'hyper-folliculinie qui s'opposent aux syndromes d'insuffisance malgré des aspects extérieurs quelquefois semblables, puis de voir dans une dernière étape si certains troubles viscéraux ne pouvaient être considérés comme des manifestations fluxionnaires, liés à la brusque congestion de l'orga-

nisme en général et de tel ou tel organe fragile en particulier, par la folliculine en excès.

Nous avons entrepris ce travail à l'hôpital Bichat dans le service de notre Maître le Professeur CHIRAY qui nous a prodigué des encouragements constants. Cette étude forcément assez longue n'eût pas été possible si notre Maître ne nous avait accueilli presque deux ans dans son service et s'il ne nous avait pas permis si généreusement de soumettre ses malades aux recherches que nous rapportons plus loin. Nous tenons ici à lui dire très respectueusement notre profonde reconnaissance.

Nous ne saurions terminer sans dire toute notre gratitude à Monsieur le Docteur MOLLARD, Assistant de notre Maître le Professeur CHIRAY à l'Hôpital Bichat, qui a été pour nous le guide et le collaborateur le plus dévoué dans nos recherches et la rédaction de ce travail.

Nous tenons à remercier Monsieur le Docteur ROUSSEL d'avoir mis sa bibliothèque si généreusement à notre entière disposition.

I. PREMIERE PARTIE

NOTIONS GENERALES SUR LA TESTOSTERONE

A) HISTORIQUE.

Les hormones sont des substances secrétées par des organes, déterminés et que le sang transporte vers un autre organe, sur lequel elles exercent une action spécifique, excitatrice ou freinatrice.

Cette définition est classique, elle est pourtant récente. Il n'y a pas longtemps, en effet, que les chapitres des hormones figurent dans la Physiologie et dans la Thérapeutique.

Le jour où les auteurs japonais découvrirent l'adrénaline ils firent de l'hormonologie, mais de l'hormonologie sans le savoir. Inversement, on pressentit longtemps que des substances actives circulaient dans le sang, et que leur excès ou leur insuffisance déterminait un certain nombre de maladies, le diabète par exemple à l'origine duquel on invoquait un corps hypothétique, le ferment glycolytique.

Mais pour que ces idées en quelque sorte spéculatives et certaines découvertes de la chimie contemporaine se rencontrent en une notion nouvelle, autrement dit pour que l'on puisse assimiler à ces subs-

tances hypothétiques certain corps découvert par l'analyse, il fallut que l'insuline entrât dans la science, révélât ses origines propres et son action sur le diabète.

On vit alors que les substances actives du sang étaient pour la plupart fabriquées par les glandes à sécrétion interne, et on leur donna le nom d'hormones. Dès lors, on pouvait retourner le problème et se demander quelles substances actives particulières étaient fabriquées par telle glande à sécrétion interne en particulier. On découvrit ainsi les hormones, du corps thyroïde, de la glande surrénale, de l'ovaire et du corps jaune.

Puis, on chercha l'hormone du testicule, et dans cette direction tout d'abord on échoua. Cet échec parut d'autant plus troublant que plusieurs constatations expérimentales avaient depuis longtemps, presque depuis un siècle, indiqué l'existence de produits fabriqués vraisemblablement par les glandes mâles, sans être pour cela déversés à l'extérieur. Ainsi en 1849, BERTHOLD de GOTTINGEN avait transplanté des testicules de coqs à des chapons, et il avait observé que ces animaux récupéraient rapidement les caractères sexuels secondaires dont la castration les avait privés.

50 ans plus tard dans une conception large, BROWN-SEQUARD avait émis l'hypothèse de deux sécrétions testiculaires, l'une externe, l'autre interne, et il avait attribué à la seconde le pouvoir de fixer les caractères sexuels secondaires, et la vigueur musculaire

mâle. Il avait même pensé dans une généralisation vraiment prophétique de sa thèse que la disparition de cette sécrétion interne était cause de la fatigue physique et intellectuelle des vieillards.

Il est classique d'ajouter qu'il avait préparé des extraits de testicules de chiens ou de cobaye et les avait absorbés sous la forme injectable. Il en avait été récompensé par une résurrection de son endurance physique, intellectuelle, et de ses fonctions intestinales troublées depuis quelques semaines.

En 1911, PEZARD constate qu'après castration, un coq perd sa crête, ses ergots, son plumage chatoyant, sa combativité, qu'il cesse de chanter et devient un animal neutre : le chapon. Mais il suffisait qu'il greffât à ce chapon des testicules de coq, pour qu'il vit réapparaître successivement les attributs du mâle ; c'est-à-dire les caractères sexuels secondaires, rougeur, turgescence de la crête, port altier de la tête, perte de poids (par la fonte du tissu adipeux du chapon), le chant, l'instinct sexuel (parade de l'aile, l'acte du cocher), etc...

Cette expérience démontre ou confirme d'une façon éclatante que le testicule élaborait une substance qui maintenait les caractères sexuels mâles. PEZARD en tire la loi des seuils différentiels qui est à la fois une loi de greffe et une loi hormonale. « Un greffon testiculaire pesant moins de 0 gr. 40 ne provoque pas le développement des caractères sexuels secondaires. Un greffon de poids supérieur provoque intégralement leur développement ». GLEY conclut que cette loi s'ap-

pliquait uniquement aux greffes et à l'action de l'hormone.

On le voit : la conclusion était constamment la même, mais la clé du problème demeurait mystérieuse. Il y avait une substance, mais on ne la connaissait pas.

En 1930, KOCH, WEMACH et GALLAGHER réussissent à purifier une fraction active lipoïdique, à tel point qu'une dose de 0,01 par jour, pendant 5 jours, produise chez des chapons une croissance appréciable de la crête. Ils définissent alors l'unité chapon comme la somme injectée journellement pendant 5 jours, qui permet un accroissement en moyenne de 5 mml. en longueur de crête du chapon.

C'est le savant hollandais BUTENANDT qui, en 1931, réussit à obtenir de l'urine de l'homme une substance cristallisée pure; elle stimulerait la crête du chapon et agirait sur les organes sexuels accessoires des mammifères. En 1934, il montra qu'il s'agissait d'un oxycétone à point de fusion 178 et de formule $C^{19}H^{30}O^2$. Il l'appela androstérone.

GALLAGHER et KOCH (1929-1934) se servant de tissu testiculaire de taureau arrivent à extraire un corps de même formule par une méthode différente.

Mais c'est en 1934 qu'eut lieu la découverte la plus importante jusqu'alors. BUTENANDT et DANNEMBAUM obtiennent également de l'urine une substance $C^{19}H^{28}O^2$ à point de fusion 148, qu'ils appellent dehydro-androstérone, possédant les mêmes propriétés physiologiques que l'androstérone mais à des doses beaucoup plus fortes.

RUCZICKA par dégradation du cholestérol prépare synthétiquement un corps de même formule que l'androstérone.

Ces travaux avaient éveillé de grands espoirs qui ne tardèrent pas à n'être que de grandes déceptions. Expérimentalement en effet, on vit bien vite que l'androstérone ne provoquait que très incomplètement sur l'animal, les modifications organiques dans lesquelles on a accoutumé de lire les tests de l'hormone vraie. L'étude chimique et physiologique de ces hormones montrait aussi que n'étaient pas rigoureusement semblables celles qui étaient extraites de l'urine et celles qui étaient extraites du testicule. GALLAGHER et KOCH montrèrent par exemple en 1934 que l'hormone testiculaire est détruite par les alcalis à chaud, tandis que les principes de l'urine résistent à ce traitement.

Les quantités de l'un et de l'autre principe qui produisent une même réponse sur la crête, produisent des réponses différentes sur les organes sexuels annexes des mammifères.

Les chimistes et les biologistes se remirent à la tâche et négligeant les produits d'élimination urinaire, LAQUEUR, DAVID, DINGEMANS étudièrent directement la glande interstitielle. Alors en juin 1935, ils purent extraire du testicule un nouveau corps, à point de fusion 154, détruit par les alcalis et qui reproduisit sans discussion les tests biologiques désirés. On l'appela la testostérone.

Malheureusement pour obtenir 20 mmlgr. de tes-

tostérone, il fallait traiter 100 kgs de testicules de taureau. Heureusement, quelques mois plus tard, d'autres auteurs eurent la chance de réaliser sa synthèse en partant du cholestérol. RUCZICKA et WETTSTEIN en Suisse, BUTENANDT et HANISCH, GIRARD en France partirent en effet du cholestérol, corps dont dérivent sans aucun doute, les hormones génitales, qu'elles soient mâles ou femelles.

Mais il restait à perfectionner son étude. On s'aperçut, en effet, qu'à l'état de pureté, l'hormone nouvelle était encore cliniquement peu active.

Finalement il apparut que l'hormone ne le serait véritablement qu'après estérification. On créa donc 2 esters, l'acétate et le propionate de testostérone.

B) ETUDE EXPERIMENTALE DE LA TESTOSTERONE.

a) Ses sources d'excrétion.

Depuis la mémorable expérience de BROWN-SÉQUARD s'injectant des extraits testiculaires de chien pour remédier à la déficience de ses forces physiques et intellectuelles, il est bien admis que le testicule élabore une substance qui maintient les caractères sexuels mâles : idée qui a été contrôlée par de nombreuses expériences aussi bien cliniques qu'expérimentales.

Il nous reste à savoir où prend naissance cette sécrétion interne.

D'après ANCEL et BOUIN, ce serait la glande interstitielle qui présiderait à sa naissance.

! On sait qu'entre les tubes séminifères, se trouve inclus un tissu interstitiel formé d'un feutrage délicat du tissu conjonctif, chargé de vaisseaux sanguins, de capillaires lymphatiques et enfin et surtout d'éléments cellulaires variables parmi lesquels les cellules interstitielles ou cellules de Leydig nous intéressent particulièrement.

La cellule de Leydig est un élément de 15-20 μ m, caractérisé par ses attributs sécrétoires et la nature lipoprotéique des enclaves élaborées. En plus des li-

poïdes phosphorés, de la graisse neutre, d'éther de la cholestérine, on y met en évidence de longs cristaux, les cristaux de Reinke.

Le rôle endocrinien de ces cellules a été prouvé par des études faites sur l'antehypophyse.

Le lobe antérieur de l'hypophyse exerce en effet une action stimulante sur les glandes sexuelles mâle et femelle par ses hormones gonado-stimulines A et B. STEINACH et KUN ont injecté soit un extrait de glande hypophysaire, soit des extraits placentaires, soit de l'urine de femme gravide à des mammifères impubères. Ils ont provoqué le développement prématuré et la mise en marche des organes annexés au tractus génital.

ARON, reprenant ces expériences, provoque sur un grand nombre de cobayes adultes une ischémie du testicule en pratiquant la ligature des vaisseaux spermatiques : la plus grande partie de la glande dégénère aussitôt. Seule subsiste une petite masse corticale.

La zone interstitielle subit une hypertrophie considérable constituant alors la seule partie vitale du testicule, car les cellules séminales ont disparu. Grâce à son hypertrophie, elle arrive à compenser l'apport hormonal qui, si celui-ci manquait, ferait de l'animal un castré. Elle s'avère suffisante pour maintenir dans leur état normal les caractères sexuels secondaires et en particulier tous les organes annexés au tractus génital. Plus tard, cette partie interstitielle dégénère et l'animal devient alors un castré.

La disparition des cellules séminales ne modifiant pas les caractères sexuels, l'hormone testiculaire n'est donc point élaborée par les cellules séminales.

Faut-il donc admettre le rôle des cellules interstitielles ? Question qui a donné lieu à bien des controverses et qui a été particulièrement critiquée par CHAMPY. Il n'admet pas que les cellules interstitielles soient considérées comme une glande à sécrétion interne spécifique. Il déclare qu'il n'y a pas lieu de rechercher à l'hormone génitale une origine cellulaire spécifique. « Il n'y a pas lieu de rapporter l'élaboration de l'hormone plutôt à ces cellules interstitielles qu'aux autres cellules génitales ».

Par les expériences de laboratoire et par les faits cliniques, il a été établi avec certitude que le testicule produit une action hormonale spécifique, mais on discute depuis longtemps pour savoir quels sont les éléments tissulaires de cette glande capables d'élaborer cette sécrétion interne.

Le testicule préside-t-il encore à la naissance des corps œstrogènes que l'on trouve dans l'organisme mâle ? Pour beaucoup d'auteurs, une partie provient de l'alimentation. D'autres auteurs pensent que ces hormones circulantes ne sont peut-être que des formes dégradées des hormones secrétées. On pourrait penser que chez la femme, l'hormone mâle éliminée serait un résidu de formation de folliculine tandis que chez le mâle, la folliculine serait un témoin de la formation d'hormone masculine.

La présence des deux hormones dans les deux

sexes ainsi que la constatation que l'œstrine à fortes doses agit en dépresseur sur les testicules, arrêtant leur développement ou amenant même l'involution des cellules germinatives avec dégénérescence des tubuli, parle en faveur de l'origine testiculaire. L'augmentation de la teneur en hormone femelle chez un individu chez qui vraisemblablement la sécrétion testiculaire a diminué et l'augmentation encore plus considérable lorsque cette sécrétion fait défaut, comme chez le castré, fait penser à une corrélation entre ces deux phénomènes.

Dans un organisme mâle, un excès en hormone femelle amènerait l'atrophie testiculaire suivie d'une diminution de l'incrétion mâle; une diminution de la sécrétion testiculaire provoquerait l'augmentation du taux de folliculine suivie de phénomènes de féminisation.

Malgré tout le brillant de cette hypothèse, on ne peut encore conclure des données actuelles aucune certitude touchant le siège de la sécrétion de ces hormones hétérologues.

b) Ses caractères chimiques.

La chimie des hormones mâles a pour point de départ le cholestérol.

Pendant longtemps, le cholestérol a été considéré comme un simple produit de désassimilation, provenant surtout des centres nerveux. Des découvertes récentes ont montré qu'il remplit un rôle physiolo-

gique considérable. Il peut donner naissance à toute une série de substances actives, se rattachant comme lui à un carbure saturé fondamental : le stérane. Ses dérivés en sont fort nombreux : stérols, alcaloïdes et glucosides, acides biliaires, vitamine E, hormone cortico-surrénale et enfin les hormones génitales dont les rapports avec le cholestérol ressortent en toute évidence par la comparaison des formules et par les recherches chimiques qui ont permis d'en faire la synthèse en partant du cholestérol. Signalons encore l'analogie de structure entre les dérivés cancérigènes du goudron, et les hormones dérivées du cholestérol, telles précisément que les hormones mâles.

Les 4 hormones mâles naturelles sont : l'androstérone et la déhydro-androstérone extraites toutes deux de l'urine, et la testostérone et l'androstanedione qui se trouvent dans le testicule.

Il est facile de constater que la constitution chimique de la déhydro-androstérone est calquée sur celle du cholestérol. Comme lui, elle possède une double liaison en position 5, une fonction alcool CHOH et 2 groupements méthylés CH_3 . Elle en diffère par l'amputation de la chaîne latérale : une oxydation se produit qui donne naissance à un groupement $\text{C}=\text{O}$, ce qui supprime un H du squelette hydrocarburé. Supprimant la double liaison, ce qui introduit forcément deux H dans la molécule, on passe facilement de la déhydro-androstérone à l'androstérone.

RUZICKA réussit à faire la synthèse de ces hormones en partant du cholestanol. Ce corps ne diffère du cho-

lestérol que par l'absence d'une double liaison. L'un des 128 stéréo-isomères que choisit cet auteur, oxydé par l'acide chromique donne un produit identique à l'androstérone. Par dégradation du même stérol, il réalisa la synthèse de la déhydro-androstérone.

Par réduction de la déhydro-androstérone, c'est-à-dire par la substitution au groupe cétone d'un radical alcoolique, on obtient un produit synthétique d'un intérêt physiologique considérable, l'androsténediol. En effet, il possède une action équivalente sur les appareils génitaux mâles et femelles. Si au contraire, on déhydrogène la déhydro-androstérone, on arrive à remplacer le radical alcoolique du premier anneau par un groupement cétonique et on obtient la Δ 5 androsténedione, caractérisée par une augmentation du pouvoir mâle et une diminution du pouvoir femelle.

Si on déplace la double liaison et qu'on la fasse passer dans le premier anneau de la position 5 à la position 4, on aura la Δ 4 androsténedione, 6 fois plus active sur l'appareil mâle que le produit initial, mais n'ayant plus qu'une action minima sur l'appareil femelle.

On peut constater l'étroite parenté entre l'androsténedione et la testotérone. Il suffit pour passer d'un corps à l'autre de substituer à la fonction cétonique du 4^e anneau, une fonction alcoolique secondaire.

La synthèse en a été faite en partant de la déhydro-androstérone en passant par la Δ 4 androsténediol pour aboutir au Δ 4 androstène. 3-1-17, identique à la testostérone naturelle.

La 4^e hormone mâle dont la présence dans le testicule a été constatée en 1934 par OGATA et HIRANO est l'androstanedione qu'ont peut considérer comme le produit déhydrogéné de l'androstenedione.

C'est de l'hormone synthétique Δ 5 androstenediol, possédant à la fois les propriétés mâles et femelles que dérivent l'œstone et l'œstradiol, hormones génitales femelles : l'œstradiol étant la véritable hormone folliculaire.

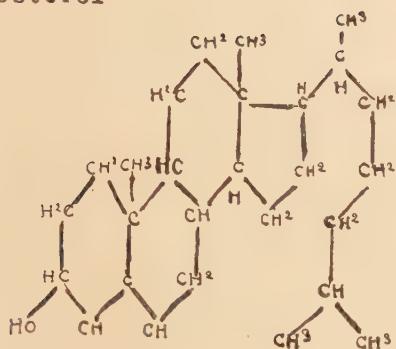
On s'explique ainsi la possibilité de déceler à la fois, les hormones mâles et femelles dans les urines d'animaux de sexe différent, puisqu'elles ne sont en réalité que l'aboutissement d'une série de transformation de la cholestérine présente dans tous les organismes.

En effet, ZONDEK a trouvé dans l'urine des étalons des quantités considérables de substances œstrogènes. Fait très curieux, elles y sont même plus abondantes que dans l'urine des juments gravides. Aussi GIRARD a-t-il pu dire que si l'ordre des recherches avait été inversé, on aurait pris l'hormone sexuelle femelle pour l'hormone mâle.

Dénomination et formule globale	Formule du noyau	Fonctions des 3 ^e anneaux	Groupe- ments méthylés	Chaîne latérale ou fonction du 4 ^e anneau	Origine
Cholestérol C ²⁷ H ⁴⁶ O	C ¹⁷ H ²¹ - HOH - (CH ³) ⁴ - C ⁵ H ⁸ - (CH ³) ³				Urine
Déhydroandrosté- rone C ¹⁸ H ²⁸ O ²	C ¹⁷ H ²⁰ - HOH - (CH ³) ² = O				Urine
Androstérone C ¹⁹ H ³⁰ O ²	C ¹⁷ H ²² - HOH - (CH ³) ² = O				Urine
Testostérone C ¹⁹ H ²⁸ O ²	C ¹⁷ H ²⁰ = O - (CH ³) ² - HOH				Testicule

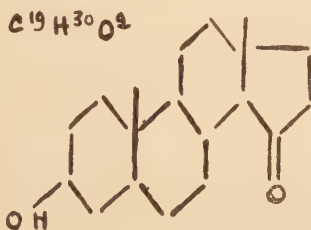
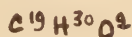
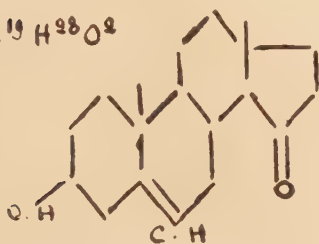
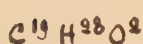
Fonctions : alcool secondaire (C) HOH; phénol (C) OH; cétone (C) = O

Cholesterol



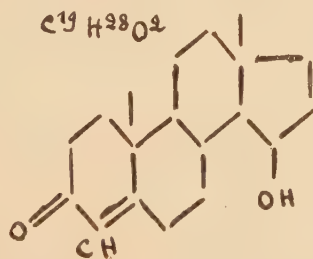
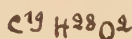
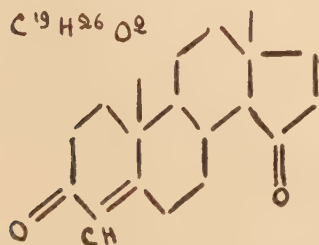
Déhydro-androstérone

Androstérone



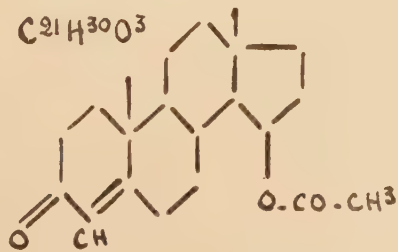
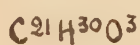
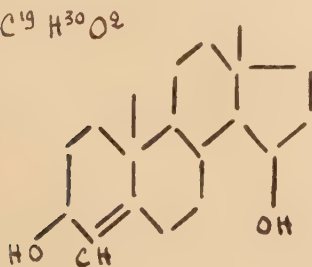
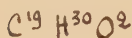
Δ₄ Androstène dione

Testostérone



Δ₅ Androstène diol

Acétate de Testostérone



c) Ses caractères physiologiques.

Les essais expérimentaux n'ont pas coïncidé immédiatement avec les données chimiques qui précèdent. Les hormones mâles utilisées tout d'abord ou du moins l'androstérone qui fut la première expérimentée, n'ont pas révélé qu'elles possédaient les caractères spécifiques d'une hormone. Il a fallu d'autres recherches, notamment l'abandon de l'androstérone au profit de la testostérone. Il a fallu aussi de nombreux tâtonnements pour qu'on puisse enfin conclure que l'on possédait des sels doués véritablement des propriétés physiologiques des hormones vraies.

Une hormone, nous le savons, est une substance secrétée par un organe déterminé, transportée par le sang vers un autre organe sur lequel elle exerce une action spécifique, excitatrice ou freinatrice. Seule la testostérone dans des conditions chimiques que nous préciserons, réalise à la fois une action excitatrice et une action freinatrice.

Plusieurs tests physiologiques permettant de déceler et de caractériser dans un produit donné, la présence d'une hormone testiculaire ont été mis au point.

1) TEST DE LA CROISSANCE DU CHAPON.

Pendant 29 jours, on injecte à un chapon une dose quotidienne de 1 cm^3 qui correspond à 600 cm^3 d'urine humaine. En 20 jours, la croissance est de 23 mm. 5. Les 9 jours suivants la croissance est seulement de 1 mm. 5; il y a donc stabilisation.

La dose est alors doublée et une nouvelle croissance est obtenue, puis un palier. La dose est ensuite triplée, quintuplée, et la crête qui était de 80 mm. après castration, a subi une croissance très appréciable de 150 mm.

Dans une seconde expérience, l'acétate de testostérone fut employé à la dose journalière de 1 mmg. en solution huileuse.

Chaque chapon pesait en moyenne trois kilos et avait une longueur de crête d'environ 60 mm.

L'apparition des caractères sexuels secondaires fut alors observée, dans l'ordre fixé par la loi des seuils différentiels de PEZARD.

1. — crête rouge, puis turgescence, augmentant de longueur rapidement.

2. — port altier de la tête, perte de poids (par fonte du tissu adipeux du chapon).

3. — chant, instinct sexuel (combativité, parade de l'aile, acte du cocher).

En 15 jours, l'intégralité des caractères sexuels disparus après la castration était manifeste. La crête était longue de 110 mm. et le poids de 2 kg. 800.

2) TEST DE MODIFICATIONS CYTOLOGIQUES DE LA PROSTATE ET DES VÉSICULES SÉMINALES.

a) *prostate*. — Une prostate de rat parfaitement normale peut se régénérer en 20 jours quoique l'animal soit castré depuis quatre-vingts jours environ.

Par les réactions cytologiques, MOORE et GALLAGHER

ont trouvé que ce test était sensible et qu'il ne fallait que 2 à 3 unités chapon (en tant que concentration du tissu testiculaire) injectées journellement pendant 20 jours pour obtenir une cytologie normale.

En 1932, HANSEN essaye d'établir la valeur quantitative du test cytologique et ramène la période d'injection à dix jours. KORENCHEVSKY a mis au point une technique nouvelle qui a pris le pas sur cette dernière. Il se sert de rats castrés depuis un mois environ. Il leur fait deux fois par jour une injection pendant 7 jours. Pour des doses de 200, 450, 600 et 900 γ , d'androstérone, il a observé des accroissements en poids de la prostate de 48, 68, 47 et 5 mmg. pour un poids d'environ 16 mmg. à l'état normal.

L'unité rat est environ la somme nécessaire pour produire un accroissement à 40 % du poids de la prostate comparée des rats castrés non traités.

b) *vésicules séminales*. — GLEY et PEZARD ont les premiers étudié l'influence de la castration sur les vésicules séminales et à la suite de leurs travaux, on a recherché des tests mettant en jeu soit le volume des vésicules, soit les modifications de leur sécrétion.

Le test de MOORE, HUGHES et GALLAGHER repose sur les modifications cytologiques des cellules sécrétoires des vésicules du rat. Dans les deux jours suivant la castration, leurs cellules épithéliales perdent leurs granulations et en 10 jours, elles vont perdre à peu près les deux tiers de leur hauteur initiale.

Des injections d'hormones testiculaires préviennent ces modifications ou les suppriment si elles s'étaient

déjà produites. On observe les mêmes phénomènes chez la souris.

*
**

La déhydro-androstérone agit énergiquement sur l'appareil mâle. Il suffit de 600 γ pour provoquer le développement de la crête chez le coq castré. Mais elle possède aussi une action sur l'appareil femelle bien mise en évidence par BUTENANDT. Mais il faut employer des doses relativement élevées pour provoquer le rut chez la souris femelle ou déterminer la maturité sexuelle chez les rats impubères.

Beaucoup plus active est la testostérone, 10 γ de testostérone agissent comme 100 γ d'androstérone sur le développement de la crête du chapon. Il suffit de 8 γ de testostérone pour produire une action masculinisante sur le rat mâle castré. Une injection quotidienne de 1 γ 5 continuée pendant 23 jours ramène au poids normal la prostate et les vésicules séminales atrophiées par la castration.

Elle exerce aussi une action sur les organes femelles mais à haute dose. Il faut par exemple 50 mmg. pour provoquer la prolifération de la muqueuse utérine (KORENCHEVSKY, PARKES).

Ainsi donc la testostérone ramène à l'état normal les organes sexuels des animaux castrés, fait croître rapidement la prostate et les vésicules séminales des rongeurs impubères. Mais elle ne borne point là son action. Elle est *sur certains points antagoniste de l'hormone femelle*; sur certains points car sur d'au-

tres et notamment sur l'hypophyse antérieure, l'hormone mâle et femelle ont une action et une intensité sensiblement parallèles. Cet antagonisme porte sur des domaines qui méritent d'être précisés. L'observation la plus démonstrative est fournie par l'observation de l'utricule prostatique que congestionne une injection d'hormone femelle et chez qui tout rentre dans l'ordre quand ultérieurement on pratique une injection de testostérone. La testostérone annihile donc les modifications que la folliculine déclenche au niveau de l'utricule prostatique.

3) ACTION SUR L'ANTÉ-HYPOPHYSE.

Enfin la testostérone exerce une action sur l'anté-hypophyse. WOLFE et HAMILTON ont recherché l'action de la testostérone sur l'anté-hypophyse du rat impubère castré.

Ils en utilisèrent 40 : 20 furent injectés et les 20 autres servirent comme témoins. Chaque animal reçut 500 γ de testostérone par jour. Après 10 jours de traitement tous les rats furent sacrifiés le vingtième jour.

Des coupes histologiques très complètes de l'hypophyse montrèrent que chez les rats de contrôle, les modifications post-castrales habituelles s'étaient produites et s'accompagnaient d'une atrophie manifeste du tractus génital, estimée en recherchant le poids moyen des vésicules séminales et de la prostate. Une coupe histologique de rat castré montre l'apparition de volumineuses cellules dont le protoplasme est formé

presque exclusivement par une masse colloïde homogène.

L'injection de testostérone provoque au niveau du tractus génital une augmentation de poids manifeste, tandis qu'elle empêche l'accroissement de la taille des cellules basophiles hypophysaires qui étaient granuleuses. Au niveau des cellules hypophysaires éosinophiles, ils ne notent aucune modification importante. Pour d'autres auteurs, il y a disparition des cellules de castration. Le cytoplasme des cellules redevient finement granuleux.

Enfin, si l'on injecte à un rat castré de la folliculine et que l'on examine l'hypophyse de l'animal après plusieurs jours de traitement il y a disparition des cellules de castration, prolifération des cellules hypophysaires au niveau desquelles on trouve de nombreuses images de mitoses.

Il était dès lors légitime d'entreprendre l'étude chimique de la testostérone. Mais étant données ses difficultés d'obtention, il était intéressant de la rendre encore si possible plus active. Par analogie avec ce que l'on sait de l'énorme augmentation de l'activité de l'hormone ovarienne obtenue par éthérification des corps chimiques, on a été amené à étudier les effets produits par les esters de la testostérone.

LAQUEUR trouva que les réactions de la testostérone sur les vésicules et la prostate du rat pouvaient être notablement renforcées par l'addition de divers extraits organiques qui pris isolément, sont complètement inactifs.

Il fut ainsi conduit à admettre la présence dans ces extraits d'une substance X se rencontrant dans tous

les organes et plus spécialement dans le cerveau. Elle aurait la propriété de suractiver la testostérone, de renforcer son action biologique.

La testostérone en solution dans la glycérine à 50 % et dans l'huile de paraffine est pour ainsi dire inactive. L'addition d'acides et particulièrement de 30 mmgr. d'acide ricinoléique à la solution de la glycérine, l'active à un degré frappant.

MIESCHER, WETTSTEIN et TSCHOPP montrèrent que cette propriété activatrice appartient non seulement à l'acide palmétique, mais à un grand nombre d'acides gras, tels que : acide stéarique, oléique, etc... L'un des acides dont l'action activatrice est la plus marquée étant l'acide propionique.

Dès lors, il était logique de penser que les esters de la testostérone avec les acides gras supérieurs seraient plus actifs encore que la testostérone libre. Effectivement, une combinaison estérifiée de la testostérone, le propionate de testostérone manifeste des propriétés extraordinaires d'intensité et de durée sur les tests rats.

Cependant quelques auteurs avaient trouvé que la testotérone était aussi active que certains de ses esters. La raison en est bien simple : ils ont pratiqué leurs essais sur des oiseaux qui avaient été, soit castrés depuis peu de temps, soit soumis d'une façon régulière à des injections d'hormones. Les esters de la testostérone tout au moins acétate et propionate ont une action sensiblement plus forte que l'hormone libre. Le stéarate de testostérone et le benzoate de testostérone se sont montrés peu actifs aussi bien dans le test du rat que chez le chapon.

L'augmentation de l'activité qui a lieu quand on ajoute des acides n'est donc pas conditionnée par une éthérification intermédiaire, mais par le fait que l'addition d'acides amène directement des conditions de résorption plus favorables.

1) Sur la crête du chapon, les esters inférieurs (formiate, acétate et propionate) sont les plus actifs. Plus la chaîne de carbure est longue, plus l'action est prolongée. Toutefois l'intensité décroît rapidement

2) Dans le test du rat, les esters inférieurs sont beaucoup plus actifs que la testostérone seule. Le formiate et l'acétate donnent des résultats approximativement similaires à ceux obtenus avec la testostérone, plus un activateur.

3) Sur la crête du coq, le diacétate de testostérone est moins actif que le monoacétate, mais en une seule injection (2 mmgr.), il est plus actif sur les rats que le monoacétate (RUZICKA et FISCHER).

Quand on administre les esters en solution huileuse, on constate que le sommet d'activité est atteint sensiblement plus tard qu'avec les hormones libres administrées de même façon. Cela prouve que les esters sont mieux utilisés que les hormones libres.

L'augmentation de la dose n'augmente plus l'action physiologique mais la prolonge seulement. Le surplus subissant certainement des transformations chimiques est probablement rendu susceptible d'être éliminé par l'urine et il est éliminé sans avoir été utilisé. Il y aurait donc une dose optima, « dose de saturation » (SCHOELLER).

Il faut savoir en outre que l'élimination de l'hor-

mone mâle ne se mesure pas en testostérone, car l'hormone n'a jamais pu être isolée sous cette forme. Les substances urinaires androgènes qu'on peut caractériser dans l'urine sont l'androstérone, la déhydro-androstérone et son dérivé isomère, trans-déhydroandrostérone.

L'extraction en totalité et la titration de ces substances représentent jusqu'à nouvel ordre la seule façon de mesurer l'excrétion de l'hormone mâle. Les résultats s'expriment en unités coq.

1) Urine d'homme sain en maturité sexuelle, contient 40 à 50 unités.

2) Après extinction des fonctions sexuelles et même dans sénilité avancée, et après castration, l'urine contient toujours de l'hormone mâle en quantité bien moindre que pendant la jeunesse (2 à 10 unités).

3) Urine de femme normale contient approximativement la même quantité d'hormone mâle que celle des hommes (30 à 60 unités).

4) Urine de grossesse contient également de l'hormone mâle dans les mêmes proportions en général.

5) Les jeunes filles et les garçons éliminent de l'hormone mâle, mais les quantités sont plus petites (DINGEMANSE). Selon FUNK, l'enfant éliminerait dans les premières années de sa vie de l'hormone mâle, 4 à 5 fois autant que l'homme de 50 ans.

Pour KOCH, il n'y en aurait pas trace chez les garçons âgés de moins de 10 ans, et l'urine de l'adolescent contient même quantité d'hormone mâle que celle de l'homme adulte.

C) ETUDE CLINIQUE DE LA TESTOSTERONE

1) Chez l'enfant.

Chez l'animal impubère, la maturité précoce est déclenchée par l'administration d'hormone mâle. Il convenait donc d'essayer de l'utiliser chez l'enfant dont l'évolution sexuelle est troublée ou retardée.

I. — La principale indication est celle de la *grande insuffisance testiculaire*. Les tissus endocriniens de la glande sont soit supprimés, soit fonctionnellement morts. Il n'y a pas de possibilité de réaction au stimulus hypophysaire.

Les organes génitaux externes, les caractères sexuels ordinaires sont peu développés. Souvent coexiste un syndrome adiposo-génital.

Sous l'influence du traitement par l'hormone mâle, l'état génital, somatique et psychique change et cela de façon très rapide.

Très vite, la verge augmente dans toutes ses dimensions, longueur et circonférence, et son développement est d'autant plus marqué qu'il s'agit d'enfants plus anormaux et en général d'adiposo génitaux.

Un phimosis serré peut disparaître par remplissage du prépuce.

Les bourses qui souvent étaient plates, peu charnues, s'étoffent rapidement et deviennent même pendantes.

Des poils apparaissent; chez certains, ils sont plus longs et plus nombreux; les pubiens devenant plus foncés.

Le testicule augmente inconstamment de volume. Sa consistance change parfois et souvent est décelée une sensibilité qui n'existait pas auparavant.

L'aréole mamelonnaire devient plus foncée et plus étendue. Le mamelon devient saillant et érectile. Parfois apparaît une petite zone, épaisse d'environ 2 cm. ferme et mobilisable sous les plans profonds.

La face devient plus pigmentée ainsi que les endroits de friction.

Quant à l'état général, il est littéralement transformé; de puéril, apathique, couard qu'il était, l'enfant devient batailleur et combattif. Son intelligence est plus vive, il s'intéresse à ce qui l'entoure. Sa timidité disparaît. Il éprouve le besoin d'affirmer son indépendance. Les résultats scolaires sont meilleurs.

Sa croissance qui était retardée ou qui semblait arrêtée est nettement influencée. D'après H. de GENNES, l'enfant régulièrement grandit de 0 cm. 5 à 2 cm. par série de 10 jours en moyenne.

Son poids augmente et cela d'autant plus qu'il s'agit d'enfants adiposo génitaux (MORICARD). L'adipose sus et sous-ombilicale, la graisse mammaire disparaissent; les hanches s'effacent et maigrissent. Les reliefs musculaires se dessinent. La figure est moins poupine, le visage devient maigre.

Devant ces résultats, il importait d'étendre le champ de l'hormone mâle.

L'enfant, dont la puberté s'effectue au ralenti, dont les caractères sexuels secondaires tardent à appa-

raître, en tire un grand et réel bénéfice, justifiant cette maxime de NOBÉCOURT « La puberté est une seconde naissance, celle des glandes endocrines ».

Elle est également indiquée chez l'adolescent qui reste après la puberté un juvénile, à la figure poupine, à la voix enfantine, au corps glabre, ses glandes endocrines « n'étant pas véritablement inertes, mais plus exactement dans un état de sommeil relatif » (M. NOBÉCOURT).

En résumé, le retard du développement génital accompagné ou non d'un syndrome d'adiposité, les troubles du caractère à la puberté, l'apathie physique et mentale de certains adolescents sont justiciables et à juste raison du traitement par l'hormone mâle.

II. Peut-elle davantage ? On l'a employé dans l'*ectopie testiculaire* et les auteurs ne sont plus d'accord.

Pour M. MORICARD, elle n'a aucune influence sur l'ectopie, M. de GENNES déclare que cette action n'est pas assez nette pour qu'on en puisse faire état.

Selon M. LESNÉ, l'effet est assez important et réel. Le testicule devient mobile, s'il ne descend pas complètement.

Enfin, M. BLÉRIOT constate fréquemment la migration des testicules ectopiés et leur augmentation de volume. « La descente totale du testicule ectopique n'est pas toujours acquise, mais généralement le traitement permet de faire sentir à la palpation, au niveau du canal inguinal, ou même au niveau de son orifice superficiel, un testicule de volume normal, alors qu'auparavant on ne sentait pas ce testicule qui se laissait plutôt deviner, parfois très haut dans la

fosse iliaque, par une sensibilité spéciale accusée par l'enfant » et à l'appui de ses conclusions, il apporte 6 observations.

Personnellement nous avons expérimenté l'hormone mâle dans un cas de cryptorchidie chez un enfant de 12 ans et nous n'avons obtenu aucune modification.

De plus, il nous semble bien que la préférence soit donnée à l'hormone gonadotroque. Chez les animaux hypophysectomisés ne permet-elle pas le développement des testicules atrophies ? Aussi paraît-elle être la substance la plus active que nous ayons sur la migration des testicules et sur leur augmentation de volume. La croissance et la descente du testicule sont fréquemment acquises; toujours dans le cas de migration retardée, souvent dans les migrations incomplètes, très rarement dans la migration aberrante.

Dans le cas où le testicule ectopie n'est point descendu, elle est un précieux adjuvant de la cure opératoire et facilite en partie le travail du chirurgien.

Après l'opération, elle est indiquée quand le tractus génital ainsi que le testicule, hésite à se développer.

III. L'hormone mâle trouve une autre indication chez l'enfant *castré, chirurgicalement ou accidentellement*.

Ces enfants grandissent plus rapidement que les adolescents de même âge. L'élévation de leur taille n'est nullement due au développement exagéré, mais à un allongement des membres inférieurs. Tous les os longs subissent un accroissement en long qui est dû au retard des extrémités comme le montrent la radio-

graphie et l'anatomie pathologique. Une adiposité exagérée envahit tout le corps du castré avec abondance plus marquée aux hanches et au bassin.

La figure est poupine avec léger duvet au-dessus des lèvres. Tout le corps est glabre. Souvent, ils présentent de la gynécomastie bilatérale.

Les muscles sont mous et peu visibles; les membres sont grêle, le bassin est large. Ils sont apathiques, puérils.

IV. — L'hormone mâle est encore indiquée dans l'*infantilisme*, mais l'*infantilisme* d'origine purement testiculaire, type Lorrain. Ces adolescents à hérédité souvent chargée (syphilis ou tuberculose) sont grands et maigres. Les mains sont violacées, souvent ils présentent de l'acrocyanose des membres inférieurs.

Ils transpirent abondamment. La marche, la course les fatiguent facilement.

V. — L'avenir nous dira enfin si l'*acné juvénile* ne doit point bénéficier lui aussi de la thérapeutique par l'hormone mâle. Les observations publiées récemment sont en trop petit nombre pour qu'on en puisse faire état et surtout pour établir la juste valeur et les contre-indications de cette thérapeutique (M. HAMILTON). Il semble qu'une diminution du taux des hormones mâles soit responsable de l'acné. L'acné disparaît, quand, sous l'action de cette thérapeutique le taux des hormones devient plus élevé.

Comparée aux autres produits endocriniens (extrait testiculaire total, extrait hypophysaire ant., extrait thyroïdien, thyroxine et extrait thymique) don-

nés jusqu'à présent, l'hormone mâle a pris une place des plus importantes dans la thérapeutique de ces syndromes de l'enfant et de l'adolescent.

A la grande insuffisance testiculaire sera réservé le traitement par l'hormone mâle sous forme de propionate de testostérone en injection de 10 mgr. tous les 2 jours par série de 10. L'ectopie testiculaire bénéficiera plutôt du traitement par l'hormone gonadotrope. Enfin, l'infantilisme, le syndrome adiposo-génital et le retard de la puberté paraissent devoir bénéficier de l'association testostérone et hormone gonadotrope.

2) Chez l'adulte.

Puisqu'elle agit sur le tractus génital, la testostérone peut exercer une action favorable sur certains troubles de l'homme adulte, ou vieilli. Mais nous avons déjà dit qu'elle est la véritable antagoniste de l'hormone femelle; à ce second titre, l'homme adulte ou vieilli pourra également bénéficier de la nouvelle thérapeutique.

1) Voici d'abord une indication voisine de celles que nous avons rencontrées chez l'adolescent : l'*eunuchoïdisme*. C'est, un syndrome dont l'expression clinique est presque entièrement celle d'une déficience testiculaire et au cours duquel on a déjà montré que l'excrétion urinaire de substances androgènes se trouve matériellement diminuée. Une très belle observation d'Hamilton en montre les remarquables effets.

C'est un homme de 27 ans, ayant tous les attributs d'un sujet « physiologiquement castré » de naissance : hypoplasie extrême des organes génitaux, gynécomastie, larynx peu développé, timbre aigu de la voix, absence de poils, membres de longueur disproportionnée etc..., mais autrement normal. HAMILTON lui injecta de l'acétate et du propionate du testostérone à fortes doses. Au bout de 6 jours, le patient eut des érections répétées; au bout de 20, le scrotum se développa et se pigmenta, on put y percevoir le testicule; le pénis augmenta de taille; la thyroïde devint palpable; la voix devint un peu plus grave; la prostate put être perçue, quelques poils se montrèrent; les bouffées de chaleur disparurent complètement; le caractère fut plus énergique, les migraines s'espacèrent. Une suspension du traitement fut suivi du retour des migraines, des bouffées de chaleur; les érections se raréfièrent, de l'acné se montra. La reprise des injections modifia de nouveau les symptômes dans un sens favorable.

Prostate et caractères sexuels secondaires sont donc développés par la testostérone, alors que des substances gonadotropes ne lui avaient donné aucune réaction notable. Des résultats identiques ont été publiés par FOSS, KENYON et KOCH.

Selon KENYON et KOCH, il y a en outre, augmentation de poids, rétention azotée et sodique, et une légère augmentation du métabolisme basal.

II) On voit son utilité indiscutable dans les troubles du *retour d'âge masculin*. Souvent la fatigabilité

a augmenté, la montée d'un escalier est devenue pénible; les occupations professionnelles sont pesantes. On peut constater une perte de mémoire, de l'insomnie, une diminution de l'appétit, une certaine sensibilité au froid, parfois des fourmillements aux extrémités. Le jet urinaire s'arrête subitement, ne se reproduisant qu'après un certain temps d'attente.

Quelques-uns ne comprennent point la diminution de leur pouvoir sexuel et leur incapacité physique commence à les tourmenter.

La vieillesse ne serait-elle point due à l'extinction progressive du fonctionnement des glandes sexuelles ? Il importait donc de rétablir l'équilibre endocrinien perturbé, de soumettre ces patients au traitement par l'hormone mâle.

S'ils reçoivent 2 à 3 injections de 10 mmg. par semaine, ils subissent bientôt une transformation des plus nettes. La peau devient plus rose, plus fraîche, plus tendue. Les forces physiques reviennent; les troubles urinaires disparaissent. Le sommeil, la mémoire sont retrouvés. La vie leur semble plus gaie, plus attirante. Leur neurasthénie a disparu ainsi que leur psychasthénie. L'état général est nettement amélioré comme nous avons pu le constater personnellement à trois reprises différentes.

Quant à la fonction sexuelle, elle ne dépasse dans aucun cas, si ce n'est passagèrement, les propriétés physiologiques communément admises pour l'âge du sujet et compte tenu de ses possibilités antérieures : l'hormone mâle n'est point un aphrodisiaque.

III) Il était tout naturel que le *vieillard* lui aussi bénéficiât de cette thérapeutique. Et en effet, chez tous les sujets, le poids augmente, la plupart ayant gagné 3 kg. par mois en moyenne. Les épreuves d'ergographie ont mis en évidence une augmentation de la force dynamométrique de 32 %. En ce qui concerne le temps de réaction psycho-motrice, on a donné une amélioration se traduisant par la diminution du temps de latence et surtout par une moindre dispersion des valeurs des résultats isolés. Chez tous les sujets, l'état psychique s'est amélioré (LAROCHE, SIMONNET, BOMPARD et HUET).

IV) Ces résultats remarquables laissent à penser que demain, le traitement par l'hormone mâle sera le traitement de choix des *dyspepsies neurasthéniques* où domine un fond mental spécial qui permet à des causes affectives de créer et d'entretenir le trouble gastrique secondaire. Dans certains cas, apparaît un état de préoccupation anxieux relatif à la gravité imaginaire de ce trouble gastrique.

Le patient qui souffre réellement, s'entend dire qu'il ne doit pas s'écouter, que ses malaises sont purement nerveux. Il se heurte constamment à des phrases analogues de la part de son médecin et de son entourage. Il se renferme bientôt en lui-même, se plaignant d'être un incompris. Nous croyons que contre cette asthénie neuro-végétative, liée au dérèglement du système vago-sympathique, l'hormone mâle est susceptible de faire merveille et suppléer à la pauvreté des médicaments en matière de dyspep-

sie nerveuse. Notre Maître CHIRAY n'écrit-il point : « la médication de l'asthénie est dans le cas de dyspepsie nerveuse assez limitée en raison de la susceptibilité du tractus digestif et des intolérances en rapport avec la dystonie végétative. Souvent en effet, le vagotonique tolère mal les arsenicaux, les caco-dylates eux-mêmes sont inactifs, sinon mauvais. Parfois aussi en cette occurrence, la strychnine énerve sans tonifier. Nous ne ferons que souligner la nocivité habituelle des divers vins fortifiants trop couramment employés ainsi que des préparations ferrugineuses. On voit pourquoi cette thérapeutique doit être prudente et ne jamais être présentée au malade comme d'un usage constant » (CHIRAY et CHÈNE).

OBSERVATION

du service de notre Maître le Professeur CHIRAY.

M. Pa..., 37 ans présente une colite chronique à type sympathicotonique qui date de 6 ans et dont l'origine ne semble point décelable. Ce malade est soigné par plusieurs médecins pour insuffisance hépatique : les troubles ont persisté.

Quand il se présente à nous, il souffre d'alternatives de constipation et de diarrhée, de dyspepsie flatulente, de psychasthénie; présente de l'insomnie, des palpitations, de l'inquiétude. L'examen radiologique de l'estomac décèle une ptose gastrique considérable, le bas fond est à 6 travers de doigt au-dessous des crêtes iliaques. Le malade est traité par une ceinture qui, vérification faite, supprime correctement la ptose. La constipation paraît céder, mais les troubles neuro-végétatifs et les maladies dyspeptiques persistent : insomnie, angoisses, langue saburrale, pesanteur après les repas.

La recherche de l'urée sanguine révèle une légère azotémie qui cède rapidement à un régime passager.

Les troubles persistent malgré le traitement classique des colites sympathicotoniques : poudres inertes, ésérine, papavérine, etc...

Finalement, un traitement par l'hormone mâle est décidé. Le malade reçoit 10 injections de propionate de testostérone à 10 mmlgr. Dès la 5^e injection, les malaises cessent : la langue devient normale, la dyspepsie disparaît, les troubles nerveux s'apaisent et M. Pa... se déclare très amélioré.

Ce bien-être persiste depuis six mois.

V) Il semble que l'hormone mâle soit le traitement de choix non seulement de ces asthénies neuro-végétatives, mais encore et aussi des *asthénies liées à une insuffisance surrénale*. Expérimentalement sur la souris (1937), CRAMER et HORNING ont remarqué une relation étroite entre la surrénale et l'hormone mâle. MARANON eut l'idée d'employer dans le traitement de l'insuffisance surrénale chez l'un et l'autre sexe, l'hormone testiculaire soit associée à l'hormone corticale, soit seule. Et en effet, après extirpation de l'une des surrénales chez une femme, l'excès de l'hormone masculine dans l'urine disparaissait. Il est donc indéniable, pense-t-il, que l'hormone mâle peut être secrétée par l'écorce surrénale qui élaborerait une hormone semblable à l'hormone testiculaire ou peut-être l'hormone testiculaire elle-même.

Et à l'appui de ces conclusions, il apporte cinq observations d'insuffisance surrénale, légère il est vrai. Dans trois cas, il y eut un notable soulagement de l'asthénie et une discrète élévation de la tension

artérielle et dans deux cas une augmentation très nette de poids. Dans les cinq cas, l'état subjectif fut très amélioré.

VI) Il restait à demander plus encore à l'hormone mâle : *le traitement de l'impuissance* : idée déjà vieille, puisque Socrate et Pline conseillaient l'organothérapie testiculaire. Il semble qu'il faille renoncer à chercher beaucoup d'espoirs dans cette thérapeutique.

Il est évident que l'impuissance due à des lésions organiques : (tabès, diabète, intoxication), n'est justifiable en rien du traitement hormonal. L'impuissance spontanée résiste le plus souvent; il faut de grosses doses et des injections fréquentes; les échecs sont plus nombreux que les guérisons (HAMILTON, de Gennes, TISCHLER). « Le système d'excrétion n'est plus en état de réagir à la stimulation de l'hormone » (BUSQUET).

La puissance génitale artificiellement réalisée par la médication hormonale ne survit que quelques semaines à la cessation du traitement; elle ne s'exerce guère que lorsque le malade est sous l'influence momentanée de la médication.

On conçoit bien du reste, cet échec, car dans la très grande majorité des cas, le facteur psychologique l'emporte sur le facteur endocrinien à la genèse de l'impuissance.

VII) Que doit-on penser de l'action des hormones mâles sur *l'hypertrophie de la prostate* ?

La notion de l'origine endocrinienne de l'hypertro-

phie prostatique est ancienne. ALBARRAN et LEGUEU avaient essayé la castration comme méthode thérapeutique, pensant aux relations possibles de cette maladie avec un trouble endocrinien des glandes génitales. Cette méthode leur avait d'ailleurs donné de bons résultats mais peu de malades s'y résignaient. Diverses théories ont été mises en avant.

Pour CUNÉO, le développement de l'adénome se fait au-dessus de l'utricule, aux dépens des glandes utriculaires qui sont d'origine mullérienne et il est la conséquence de l'affaiblissement de la sécrétion hormonale mâle.

C'est dans le déséquilibre de l'harmonie des diverses hormones sécrétées par le testicule, déséquilibre qui se produit dans un testicule en régression, que l'on doit, dit CHAMPY, chercher la cause de l'hypertrophie prostatique. Celle qui provoque la croissance prend le pas sur celle qui provoque la sécrétion de la glande. Pour lui, le sphincter lisse est responsable des troubles urinaux.

Selon LOWER, ENGEL et ROY, M. CULLAGH, le testicule secrète deux hormones d'action opposée : androïne et inhibin et l'équilibre serait rompu par une dysharmonie dans la production des 2 sécrétions testiculaires opposées et pour prévenir ou guérir l'hypertrophie prostatique, il faudrait donner aux patients de l'inhibin.

NIEHANS pense que le testicule adulte possède encore des cellules de Leydig. Elles seraient la source de sécrétion d'hormone mâle qui hypertrophierait la prostate.

A ces diverses conceptions, on peut faire des objections différentes. MARJON a trouvé un adénome chez un individu de 23 ans. En outre, si vraiment l'adénome prenait naissance aux dépens des glandes utriculaires, au cours des prostatectomies, l'utricule prostatique et le veru montanum seraient parfois enlevés et il n'en est rien. De même « Si l'adénome prostatique résulte de la diminution ou de l'absence de l'hormone mâle, comment se fait-il qu'on n'ait jamais signalé, à notre connaissance, sa fréquence tant chez les eunuques que chez les malades ayant eu des orchites ourliennes doubles avec atrophie testiculaire, ou chez les malades ayant subi une castration bilatérale ? » (GOUVERNEUR et MOTZ).

Que l'involution testiculaire s'accompagne, comme le prétend CHAMPY, d'une dysharmonie des hormones mâles, il s'agit là d'une pure hypothèse.

Quant à l'inhibin, son existence est de même totalement hypothétique.

Pour MOMBAERTS, ni l'âge, ni l'habitus des malades, ni le fléchissement sexuel, ni les excrétions hormonales n'apportent d'argument indiscutable aux théories endocriniennes.

En tout cas, l'expérience clinique enseigne que l'extrait testiculaire total ou l'hormone mâle sont capables d'améliorer les symptômes fonctionnels de l'hypertrophie prostatique (CUNÉO, LAROCHE).

Le nombre des mictions diminue, la pollakiurie nocturne diminue rapidement; le jet devient plus puissant en même temps que son calibre augmente et

après miction, le sujet éprouve une impression euphorique de vacuité vésicale. Cette augmentation du jet urinaire est due, soit à une levée d'un spasme sphinctérien, soit à une tonification de la musculature vésicale, soit à une augmentation de la pression exercée par les contractions simultanées des muscles abdominaux et du diaphragme.

Selon CUNÉO, le toucher rectal permet de constater une diminution de l'adénome avec modifications de l'image radiographique dans les cas suivis assez longtemps. Pour MARCEL, l'adénome n'est nullement modifié de volume mais la congestion disparaît.

Mais surtout est remarquablement transformé l'état général des malades : la peau devient plus rose, l'intelligence plus vive, les forces reprennent, le poids augmente et la force musculaire est améliorée.

Il faut signaler, en outre, la diminution progressive du taux de l'urée et de la constante d'AMBARD au cours du traitement. Ce fait qui paraît démontrer l'action de l'hormone mâle sur la perméabilité rénale est très important, puisqu'il a permis dans deux cas (CORVINI) de faire opérer un malade qui était inopérable pour cause d'azotémie élevée.

Dans deux cas (JOLTRAIN) il y a eu baisse de la T. A.

Reconnaissons que dans la majorité des cas, ils ne peuvent davantage, car la tumeur présente au toucher rectal des caractères pratiquement inchangés. Mais les bénéfices précédents sont loin d'être négligeables. En soulageant le malade, ils permettent des guérisons inespérées, soit que la mort ait paru prochaine, soit

que l'état général eut interdit une intervention chirurgicale, devenue légitime après leur administrations. Il importe de s'assurer qu'il s'agit bien d'une hypertrophie prostatique par processus adénomateux et non point d'un néo de la prostate. « Le traitement hormonal, conclut COMINELLI-GUARIGLIA, n'a pas supplanté la chirurgie : les malades qui lui sont soumis sont plus vigoureux, et les suites opératoires sont plus faciles chez eux ».

VIII) Enfin l'action tonique de l'hormone mâle sur l'homme adulte s'est révélée à nous d'une façon typique chez quelques *tuberculeux de la cinquantaine* que nous avons traités dans le service de notre Maître, le Professeur CHIRAY, sous la haute et bienveillante direction de M. le Docteur MOLLARD. On sait qu'à cet âge, la tuberculose revêt une allure souvent grave. Il semble que la ménopause provoque un état d'allergie. En partant de cette idée, nous avons tenté de lutter contre la maladie pulmonaire en nous adressant au terrain, c'est-à-dire en cherchant à combattre le facteur principal de déchéance. L'hormone mâle qui rend tant de services à l'époque de la ménopause, nous a paru enrayer les poussées, comme on peut le voir dans l'observation suivante.

M. M..., malade de 48 ans, est brusquement arrêté dans son travail par une poussée évolutive qui révèle des lésions ulcéro-nodulaires étendues des lobes supérieurs. Nous sommes en présence d'une forme essentiellement active. Le pneumothorax envisagé tout d'abord devant la prédominance apparente des lésions du côté gauche doit être dif-

féré parce qu'un second cliché tiré 10 jours plus tard, montre une extension des lésions droites. Ajoutons que le malade présentait un amaigrissement important et une diarrhée rebelle.

Ce malade reçoit 12 injections de 10 milligr. de propionate de testostérone. Actuellement trois mois après le début du traitement, son poids s'est accru de 6 kgs 700; la température est normale, les bacilles ont disparu malgré les analyses répétées, et si les clichés demeurent encore chargés d'ombre, du moins les modifications que l'on constate de l'un à l'autre s'orientent dans le sens d'un nettoyage et non plus d'une extension.

II. DEUXIEME PARTIE

LA TESTOSTERONE CHEZ LA FEMME

A) PREMIER CHAPITRE

LA TESTOSTERONE ET L'HYPERFOLLICULINIE

a) Notions générales.

L'hormone mâle neutralise l'action de la folliculine; elle freine l'activité de l'hypophyse antérieure : deux titres qui rendent légitime son expérimentation chez la femme.

Le jour où l'on découvrit la folliculine, on crut trouver en elle un remède souverain des différents troubles ovariens; quelques observations heureuses parurent de façon éclatante sanctionner cet espoir, et l'hormone femelle connut en peu de mois un succès, pour ne pas dire une vogue considérable.

Il fallut bientôt déchanter. Sans parler des accidents que l'avenir immédiat devait porter au passif de cette hormone, on dût enregistrer l'échec de la folliculine dans un nombre important d'observations cliniques. Chose curieuse et que tout d'abord on comprit mal, il arriva que la médication, brillante sur un cas, échouât du tout au tout sur un autre cas, apparemment sem-

blable du point de vue clinique. On vit même, que non seulement la folliculine inscrivait des échecs à son compte, mais que souvent elle paraissait accentuer les troubles contre lesquels on l'avait dirigée.

Dès lors, on pouvait se demander si la pathologie fonctionnelle de l'ovaire ne pouvait pas comprendre à côté du chapitre des insuffisances hormonales, le chapitre des excès hormonaux, ou si l'on ose dire, des insuffisances par excès ou mieux encore de l'hyper-folliculinie opposée à l'hypofolliculinie.

Les travaux de laboratoire confirmèrent bientôt cette hypothèse en révélant fréquemment un excès de folliculine en circulation dans le sang. Il restait à savoir si ces accidents seraient supprimés par les substances qui neutralisaient la folliculine, et parmi elles l'hormone mâle occupait une place de choix.

Le laboratoire enseignait en effet, qu'une injection d'hormone mâle annulait ou faisait régresser les phénomènes congestifs observés au niveau de l'utricule prostatique après l'administration de folliculine. La clinique le démontrait aussi de façon pittoresque. Deux hommes présentaient une gynécomastie, l'une bi-latérale, l'autre unilatérale. Ils furent soumis à l'action de l'hormone mâle, et le volume des glandes mammaires diminua rapidement.

Quels sont donc ces accidents d'hyperfolliculinie que l'on va combattre avec succès par l'hormone neutralisante ? La clinique nous enseigne deux choses : ils sont des plus divers, ils surviennent à des moments précis de l'évolution menstruelle :

a) Ils frappent avant tout les seins ou l'ovaire, mais nous verrons qu'ils n'ont aucune électivité pour tel organe ou tel appareil. Selon nous l'hyperfolliculinie est un trouble de l'organisme entier.

Ses manifestations, fréquentes au niveau de l'utérus, prédominent sur l'organe fragile, les seins kystiques par exemple, les utérus fibromateux, mais également et ce sera le but de cet ouvrage d'y insister formellement, les bronches des scléreuses pulmonaires, les poumons des tuberculeux, l'intestin des porteurs de côlite, l'encéphale des débiles ou des prédisposés psychiques, etc., etc... Du reste une observation de SATTLER montre bien la spécialisation de l'hyperfolliculinie. L'une de ses malades tuberculeuses présentait lors d'une période menstruelle, des hémoptysies si importantes et si menaçantes que l'on dût envisager une section immédiate des adhérences, suivant le procédé de JACOBÆUS. Or, la thoracoscopie révéla une énorme hyperémie des poumons et de la plèvre. Douze jours plus tard, lors de la période intermenstruelle, une thoracoscopie de contrôle indiqua que l'hyperémie avait disparu.

b) En second lieu nous disons que les accidents d'hyperfolliculinie surviennent à des moments précis du cycle ovarien. Les travaux de gynécologues sur lesquels nous reviendrons, permettent d'établir que ces manifestations se produisent, tantôt 15 à 10 jours avant les règles, tantôt la veille ou le premier jour. La malade a-t-elle des accidents entre ces deux dates extrêmes, on est alors en présence d'accidents d'hypo-

folliculinie, ou de troubles sécrétoires de la troisième hormone sexuelle, l'hormone du corps jaune. Accidents d'un polymorphisme extrême et par suite d'une figure apparemment imprécise, mais accidents d'une chronologie précise, capable de nous guider pour les diagnostics des troubles et dans leurs traitements préventifs ou curatifs : voilà la base sur laquelle on peut faire reposer la plupart des tentatives faites pour donner à la femme des injections thérapeutiques d'hormones mâles.

b) Congestion mammaire.

Les « seins douloureux » relèvent dit « TURPAULT » des causes les plus diverses. Quelquefois un soutien-gorge bien fait suffit à faire disparaître les douleurs. Mais le plus souvent, c'est dans un trouble hormonal (hormone génitale et hypophysaire) qu'il faut chercher la cause essentielle des « seins douloureux ».

On connaît le tableau clinique des congestions mammaires pré-menstruelles : les seins qui deviennent lourds, tendus, sensibles, douloureux à la palpation et qui demeurent gonflés jusqu'aux règles surtout la veille, le ventre gros, ballonné, les pertes glaireuses, le col rouge avec l'aspect granité et à l'orifice aux bords crénelés, l'ovaire gros et sensible et surtout les troubles nerveux qui sont ou du type d'excitation (crises de colère, besoin de frapper, etc...) ou du type violent (idée de suicide, idée criminelle) ou du type dépressif (idées noires, pleurs). Quant aux règles, elles sont

soit du type hyper-ménorrhéique, soit du type hypoménorrhéique; citons l'aménorrhée par hyper-folliculinie (ZONDEK).

Ces troubles contre lesquels on est demeuré longtemps impuissant parurent trouver leur remède dans la folliculine, mais « DESMARETS » et Mme « CAPITAINE » s'aperçurent les premiers du fréquent échec de l'hormone femelle; ils eurent l'idée d'injecter alors les hormones mâles et le résultat fut presque immédiat là où précédemment la folliculine avait échoué; cette action fut rapidement confirmée par d'autres auteurs.

Avec juste raison « TURPAULT » fait remarquer que les poussées congestives des seins peuvent survenir suivant les cas à des périodes différentes du cycle menstruel et il distingue 3 catégories.

1° Les femmes qui souffrent du 12^e au 8^e jour précédant les règles. La congestion mammaire est due à un excès de sécrétion de folliculine.

2° Les femmes souffrant du 8^e ou 3^e jour précédant les règles. La congestion est due à une insuffisance de sécrétion de folliculine ou à un excès d'hormone du corps jaune.

3° Les femmes qui souffrent dans les 3 et 4 jours précédant les règles et jusqu'à leur apparition. La congestion est due vraisemblablement à une nouvelle sécrétion de folliculine sous l'influence de l'hypophyse, le corps jaune ayant cessé son action.

Cette classification qui n'a rien d'absolu d'après BENDER paraît devoir être conservée dans la pratique,

car elle fournit d'utiles indications thérapeutiques. Et, en effet, les malades de la 1^{re} et de la 3^e catégorie réagissent en général très bien au traitement par l'hormone mâle puisque la congestion mammaire est attribuable à un excès de folliculine, mais non celles de la 2^e catégorie qui réagissent mal; les douleurs n'étant pas ou peu calmées et parfois même augmentées. C'est donc comme antagoniste ou plutôt correcteur de la folliculine que l'hormone mâle justifie son traitement dans les congestions mammaires.

Dès le soir même écrit « DOUAY », la malade éprouve une grande lassitude, puis le calme revient; dans quelques heures, on voit disparaître le gonflement du ventre, la congestion des seins; les règles viennent sans retard et même avec un peu d'avance et sont plus franches, moins douloureuses, plus faciles. La malade qui avait conscience de cet état anormal retrouve avec joie son équilibre moral. On ne pourra cependant parler d'effets favorables obtenus par l'hormone mâle que si cette hormone a été injectée deux ou trois jours avant la date habituelle d'apparition des troubles qui devront demeurer absents à la suite de cette thérapeutique. Il ne faut pas oublier en effet que les troubles de l'hyperfolliculinie s'atténuent spontanément quand la femme arrive à la période du corps jaune.

De même chez une femme au système nerveux vago-sympathique et ayant une quantité de folliculine à peu près normale, on peut observer de la douleur des seins ou un gonflement très marqué de l'uté-

rus parce que ces organes que l'on peut appeler « récepteurs » par rapport à la folliculine peuvent être eux-mêmes plus ou moins sensibles et réagir d'une façon exagérée à des doses de folliculine qui sont dans la moyenne habituelle et qui n'auraient produit aucun effet fâcheux sur une femme dont les récepteurs auraient présenté une sensibilité normale.

Dès l'apparition des premiers signes, 10 à 12 jours avant les règles, est faite une injection de 5 milligrammes de propionate de testostérone. Tous les deux ou trois jours les piqûres sont répétées : la dose totale étant de 15 à 25 mmlgr. La deuxième cure commence 10 à 12 jours avant les règles aussitôt que les premiers signes seront constatés; mais elle sera en général moins forte que la première, et le mois suivant une seule piqûre sera le plus souvent suffisante pour permettre le retour à l'équilibre endocrinien.

Chez quelques malades le traitement doit être poursuivi plusieurs mois sans que le résultat thérapeutique soit maintenu. Cette prolongation de traitement est applicable d'après les constatations de « TURPAULT » aux femmes dont le taux de folliculine par litre de sang dépasse 1/20^e de mmlgr., au moment de l'ovulation ou 24 heures avant les règles. (Ces sujets à excès de folliculine sont reconnaissables cliniquement, à ce qu'elles accusent volontiers des lourdeurs, du gonflement et même des douleurs dans le bas ventre en même temps que des douleurs dans les seins). D'après MARCEL, la testostérone adminis-

trée les 1, 2, 3, 4, 14, 15, 16, 17^e jour du cycle, c'est-à-dire à l'époque du fonctionnement hypophysaire, agit avec infiniment plus d'efficacité que lorsqu'elle est conseillée dans la deuxième partie du cycle. Cette constatation prouverait que « MORICARD » a raison de penser que la testostérone agirait par l'intermédiaire de l'hypophyse.

Selon KUN et PECZENICK, le propionate serait 40 fois plus actif par l'adjonction de folliculine alors que l'androsténediol, est inactivable par la folliculine.

La congestion mammaire pré-menstruelle peut frapper des seins normaux, mais elle survient volontiers chez des glandes mammaires prédisposées, soit par une inflammation chronique, soit par les restes de cette inflammation chronique, c'est-à-dire par des kystes. On a donc cherché l'action de l'hormone mâle sur les congestions mammaires compliquées des mastites chroniques. DESMARETS et CAPITAINE ont compris que la testostérone permettait de diminuer toujours et d'arrêter l'évolution, surtout lorsqu'on s'attaquait à des lésions relativement récentes. Au témoignage de divers auteurs, il semble bien en effet que les phénomènes de congestion sont très vite influencés favorablement, que les douleurs cessent, que les seins diminuent de volume, mais que lorsque l'on considère les lésions anatomiques de la mastite chronique, on ne peut admettre que ces lésions s'effacent sous l'influence d'un traitement hormonal.

« Difficilement, on conçoit la disparition de lésions

tumorales anatomiquement organisées telles des adénomes vrais ou kystes » (TAILHEFER). On supprime en quelque sorte le paroxysme congestif, on n'efface pas le foyer.

Une réserve du même ordre s'impose, lorsque la mastite est kystique, l'hormone mâle supprime les poussées douloureuses, mais en cherchant par la palpation attentive, on retrouve dans les mamelles les mêmes noyaux durs caractéristiques de la mastite chronique.

En somme écrivent DESMARETS et CAPITAIN, le médicament efface l'élément congestif, mais il agit peu sur le kyste une fois constitué. Mais nous pensons que les maladies sont dessinées par les troubles vaso-moteurs, les phénomènes satellites, beaucoup plus que par les lésions proprement dites, et la question de l'hormone doit nous inciter à poursuivre son étude dans le traitement des inflammations périfocales que nous allons rencontrer, liées à l'hyperfolliculinie, dans les branches les plus diverses de la pathologie viscérale.

Il faut commencer toujours le traitement deux jours environ avant l'époque à laquelle débute la poussée douloureuse, et il faut le suspendre deux jours avant le début des règles et ne jamais le reprendre pendant les 10 jours qui les suivent. Chez toute nouvelle malade, la première dose employée doit être de 5 mmlgr. Ou cette première injection est suivie d'une amélioration et il faut alors s'en tenir à cette dose pour les piqûres suivantes, ou aucune modification n'a été obtenue et dans ce cas, les injections suivantes seront

de 10 mmlgr. Il est toujours inutile et parfois nuisible du point de vue des règles, de dépasser cette dose. On fera des injections plus nombreuses et plus rapprochées selon la résistance de la malade et la durée des poussées mammaires. Les piqûres seront faites au minimum tous les deux jours. Les mois suivants, il faut faire varier la posologie selon les résultats obtenus et aussi suivant les modifications apportées du côté des règles, car sous l'influence de ce traitement, le cycle menstruel est souvent troublé.

c) Congestion ovarienne.

Il est difficile, autrement que dans un souci de clarté, d'étudier en des chapitres distincts la congestion mammaire et la congestion ovarienne qui, dans la grande majorité des cas, sont étroitement associées. Il importe cependant de dire ici que l'hormone mâle, si souvent heureuse sur les congestions mammaires survenant aux dates précisées, a également la même influence salutaire sur les troubles ovariens d'hyperfolliculinie, c'est-à-dire, sur les troubles fonctionnels de l'ovaire au moment de la ponte ovulaire ou de l'apparition du flux menstruel.

En quoi consiste ces troubles fonctionnels ? Essentiellement dans des douleurs dont la gamme se nuance des teintes les plus diverses. Parfois, il ne s'agit que d'une sensation de pesanteur au bas ventre et de réplétion pelvienne. D'autrefois, les douleurs sont plus

caractéristiques et affectent le type de névralgies ovariennes avec des irradiations assez spéciales le long du nerf obturateur, à la face interne des cuisses. Chez d'autres femmes, elles ont au contraire le type des coliques utérines comparables, toute proportion gardée, aux douleurs de l'avortement. Enfin, il y a des cas plus complexes où les douleurs revêtent l'expression de la grande névralgie lombo-abdominale avec irradiations dans les régions lombaires, au périnée, à l'anus (tenesme) à la vessie. En troisième lieu, on note souvent des troubles divers touchant les différents appareils généraux. On voit ainsi du côté du système nerveux, de la lassitude, de la céphalée, et des migraines. Le tube digestif réagit assez souvent par une augmentation du volume du foie, surtout par des crises d'entéro-colite chez les femmes prédisposées. D'autres malades font des angines fugaces, des aphtes, de l'herpès buccal, etc... L'appareil circulatoire réagit chez les sympathicotoniques par des crises de tachycardie, chez les vagotoniques par un pouls lent et des lipothymies. On peut voir apparaître des œdèmes fugaces, des crises de congestion rénale, de l'albuminurie passagère. Des crises d'asthme ou de pseudo-asthme, du coryza spasmodique se voient dans certains cas.

A ces douleurs s'associent des perturbations menstruelles manifestes. Le plus souvent, elles consistent dans une prolongation anormale de la durée des règles ou dans des hémorragies d'une ténacité et d'une continuité considérable, mais rien n'est absolu. Il est des hyperfolliculinies qui se caractérisent paradoxa-

lement par une aménorrhée ou une hyper-ménorrhée très nette, si bien que l'on a pu dire combien le schéma classique était faux qui faisait rentrer toutes les aménorrhées dans le cadre de l'insuffisance ovarienne et combien il est nécessaire de se livrer toujours à un examen clinique minutieux et d'éviter de donner systématiquement de la folliculine aux malades qui présentent des règles insuffisantes ou nulles.

Que l'on nous comprenne bien, nous n'entendons pas que les troubles qui précèdent aient toujours leur explication dans une augmentation de la teneur du sang en folliculine. Nous croyons là encore, que les troubles divers des sécrétions hormonales peuvent sur le plan clinique aboutir à des expressions identiques. Mais sur ce point aussi, la date d'apparition des accidents doit être le grand guide : le syndrome congestif ovarien lié à l'hyperfolliculinie se produit ou 10 à 12 jours avant les règles ou lorsque celles-ci font leur apparition.

On a beaucoup discuté le mécanisme de ce syndrome. Il semble que dans bien des cas, sa cause doit être cherchée dans des lésions ovariennes et particulièrement dans des kystes folliculaires. SCHROEDER a montré le premier, le lien étroit entre ces folliculomes et l'apparition des douleurs et des hémorragies. Dans d'autres circonstances, on a noté une hyperplasie fonctionnelle de l'endomètre. Cette affection qui survient surtout chez la femme de 40 à 50 ans se définit d'elle-même; l'endomètre est triplé ou quadruplé d'épaisseur, il prend un aspect fongueux,

polypoïde. Les lumières glandulaires multipliées, de taille diverse, donnent à la coupe l'aspect de fromage de gruyère. L'ovaire est en dégénérescence micropolykystique. Il est plus rare de constater un fibromyome utérin ou une tumeur du parenchyme folliculo-sécrétoire de l'ovaire. Le folliculome et l'hyperplasie fonctionnelle de l'endomètre représentent, nous l'avons dit, les principales causes d'hyperfolliculinie par lésions anatomiques évidentes. Ces causes ne résument pas toute la pathogénie de l'hyperfolliculinie comme l'écrit Varangot, il est des cas où l'on ne trouve pas de lésions de ce genre et où cependant on constate l'hyperplasie de l'endomètre. L'absence de ces lésions conduit à admettre la notion d'un trouble fonctionnel sur lequel on en est réduit à émettre des hypothèses, que celui-ci soit ovarien ou non. Lorsque le syndrome survient longtemps après la ménopause, il faut admettre que l'hormone œstrogène est de source extra-ovarienne.

Depuis quelques années on a cherché dans l'opothérapie lutéinique à lutter contre ces symptômes. Dans un grand nombre de cas, les résultats obtenus ont été satisfaisants, mais les travaux de TURPAULT et de d'autres gynécologues, nous ont appris que l'hormone mâle qui supprimait les congestions mammaires effaçait également, avec plus de rapidité que le corps jaune, les manifestations fonctionnelles que nous venons de rapporter. Que celles-ci aient une cause utéro-ovarienne ou que dans l'imprécision des connaissances actuelles, on les décore du titre de pure-

ment fonctionnelles, c'est un fait que les sels de testostérone, administrés au même rythme et aux mêmes doses que lorsqu'il s'agit de combattre la congestion des seins, suppriment dès les premiers mois de traitement les hémorragies abondantes et aussi les douleurs. De cette notion, il nous serait facile de multiplier les exemples : ils seraient du reste identiques.

OBSERVATIONS

du service de notre Maître le Professeur CHIRAY.

Mme X..., âgée de 46 ans vient à nous pour des troubles qu'elle rapporte à la ménopause mais qui, sous une forme moins vive, datent en réalité du début de sa vie sexuelle et se caractérisent par des douleurs menstruelles que rien jusqu'ici ne lui a permis d'abolir. On lui a prescrit à de nombreuses reprises, des extraits ovariens ou des injections de folliculine. Elle déclare elle-même que les résultats se traduisirent, non seulement par un échec mais encore par une accentuation des malaises. En interrogeant systématiquement cette malade, nous apprenons un fait qui nous frappe et dont l'intérêt que nous lui portons la saisit davantage elle-même. Les douleurs débutent 10 jours exactement avant les règles et cessent dès leur apparition. Nous prescrivons des injections de propionate de testostérone et dès le premier mois cette malade nous apprend que ses douleurs ont cessé, que les hémorragies ont diminué en abondance et en durée et que son état général est très amélioré.

A cette observation qui n'a du reste rien de très originale, opposons celle d'une jeune femme Mme Ma... que nous suivons depuis quatre ans et qui tous les mois souffrait de douleurs presque syncopales le 1^{er} jour des époques menstruelles. Aucun médicament ne parvenait à la calmer. Seuls les extraits de corps jaune lui avaient apporté un certain soulagement. Nous l'engageons à recourir à l'acétate de testostérone

et ses douleurs très atténuées dès l'époque suivante cessent complètement par la suite.

d) Congestion utérine.

1) AU COURS DES FIBROMES.

Les considérations qui précèdent nous aideront à comprendre les résultats surprenants et cependant facilement saisissables que TURPAULT a observés sur 60 malades porteuses de fibromes. Dans la plupart des cas, il a constaté une diminution rapide et une raréfaction d'hémorragies considérables jusqu'alors. De plus, les signes urinaires ont rapidement cessé : la cystite, les brûlures, les mictions fréquentes plus ou moins douloureuses. Il en fut de même des signes intestinaux, en particulier de la constipation et des sensations subjectives de lourdeur et de tiraillement.

Que signifient ces modifications ? sinon que dans l'utérus comme dans la glande mammaire, l'hormone mâle vient effacer les phénomènes congestifs périfocaux. Si l'on excepte le cas d'un petit fibrome placé dans des régions faciles à comprimer, la maladie fibromateuse n'est pas dangereuse par les lésions propres, mais par la congestion satellite, qui, née de la lésion, la déborde sur le plan clinique en venant colorer la scène par des phénomènes de compression. On ne peut s'empêcher de comparer cette action à celle que nous avons notée chez l'homme contre l'hypertrophie prostatique. Du reste, TUR-

PAULT note, en même temps que la disparition des phénomènes fonctionnels, une diminution de volume de l'utérus qui porte moins évidemment sur le fibrome que sur le périfibrome. Il n'y a donc rien de très étonnant dans tout cela. Le point curieux est que ces phénomènes congestifs, si importants au point de vue clinique et pronostique, soient provoqués par l'hyper-folliculinie.

Et c'est ce rôle que met en évidence le laboratoire en permettant de doser la quantité d'hormone. Ce dosage fut pratiqué chez 63 femmes (TURPAULT). Chez 44, la quantité de folliculine avant tout traitement était plus ou moins augmentée dans l'urine 16 jours avant le début des règles et dans le sang 2 à 5 jours avant le début des règles. Chez les 25 femmes qui se sont prêtées à l'examen après traitement par la testostérone nous avons noté une diminution qui a atteint 50 % dans 11 cas et pas moins de 25 % dans les autres cas.

N'oublions pas que ces dosages sont difficiles et délicats. Et, en effet, chez une femme bien portante, la folliculine varie dans l'urine et dans le sang, suivant l'heure de la journée, les aliments absorbés, le genre de vie, l'altitude, l'activité physique et intellectuelle, les émotions, les rapports sexuels.

De nombreux auteurs ont confirmé les remarques de TURPAULT. Citons par exemple l'observation de PALMER. « Fibro-myôme sous-muqueux, s'accompagnant depuis 11 mois de ménorragies et de métrorragies, donnant au lipiodol une image lacunaire ova-

laire de 35 mml sur 25 mml. ». Il fut traité par le propionate à raison de 5 mmgr. tous les 2 jours pendant 3 mois. La dose totale fut de 220 mmgr. L'action fut évidente sur les signes fonctionnels, l'action fut nulle sur les dimensions radiologiques du fibromyôme sous-muqueux.

Aucune action, disons-nous, sur le fibrome lui-même, mais nous l'avons dit plus haut, les phénomènes inflammatoires comptent plus que le foyer lui-même. Il y a là une notion dont on voit chaque jour les possibilités d'application à la pathologie générale, et que nous avons déjà rencontrée dans les chapitres qui précèdent, avant de la retrouver quand nous étudierons les manifestations viscérales de l'hyper-folliculinie.

Si nous nous permettons d'insister sur elle, c'est qu'elle présente un intérêt pratique considérable. Nous ne sommes pas sortis depuis très longtemps de la période chirurgicale du traitement des fibromes. Nous connaissons actuellement la période suivante, celle de la radiothérapie. Or, comme on commence à le faire remarquer, ces traitements sont de beaucoup plus souvent inutiles qu'on ne l'a cru jusqu'ici.

Il semble, comme l'a rappelé MÉTIVET dans un récent article, que le domaine de la chirurgie doit se limiter à des cas bien précis. Il fait siennes les indications opératoires posées par SÉGUY. Il opère les fibromes pédiculés et les polypes fibreux, les fibromes qui augmentent rapidement de volume et d'une façon continue, les fibromes douloureux et fébriles en

voie de nécrobiose et naturellement aussi, les fibromes suspects de transformation maligne.

Partout ailleurs, même et surtout dirons-nous dans les fibromes qui saignent, la place doit être réservée, au moins à titre d'essai, aux tentatives de traitement médical. Parmi celles-ci, les thérapeutiques hormonales revendiqueront, croyons-nous, à l'avenir une place de première importance. Or il semble bien que nous ayons déjà des directives pour son application. La thérapeutique hormonale des fibromes utilisera parfois la lutéine, mais dans un grand nombre de cas, surtout dans les manifestations hémorragiques, fonctionnelles ou d'autre nature qui surviennent 10 jours avant les règles, il faudra instituer le traitement de l'hyper-folliculinie, c'est-à-dire recourir de façon systématique à l'hormone mâle.

Contre indiquées en cas d'insuffisance hépatique, des injections quotidiennes d'hormone mâle seront faites; et en cas d'hémorragie, pendant les 10 jours précédant les règles et en cas de troubles fonctionnels marqués, pendant les 10 jours précédant l'inter-règle. La dose moyenne sera environ de 300 mmgr. par mois et le traitement sera continué au moins un mois après la cessation des hémorragies, ou la disparition des manifestations fonctionnelles. Si la malade ressent de la fatigue, de l'asthénie ou quelques troubles nerveux (céphalée, vertiges), il faut diminuer la dose ou y ajouter de l'extrait cortico-surrénal.

2) L'ACTION DE L'HORMONE MALE DANS LA PRÉVENTION DE L'AVORTEMENT.

Il est légitime de citer ici les expériences de TURPAULT sur les menaces d'avortement. A vrai dire, il est difficile de voir dans l'action heureuse que l'hormone peut exercer dans ce cas, un simple effet d'antifolliculinémie; la contraction de l'utérus a pour point de départ une activité accrue de l'hypophyse postérieure, mais cette action ne se fait sentir que si l'utérus est préalablement sensibilisé par la folliculine. TURPAULT s'est donc demandé si au double titre de correcteur de la folliculine et de freinateur de l'activité hypophysaire, la testostérone ne pourrait lutter avec efficacité contre les avortements menaçants. Les résultats qu'il a obtenus ont paru confirmer cette hypothèse. « J'ai donc employé l'hormone mâle comme correcteur de la folliculine et freinateur de l'activité hypophysaire ou tout au moins des hormones gonadotropes.

J'ai utilisé une première fois préventivement l'acéto-stérandyl chez une malade qui avait fait 3 avortements et qui se désolait de ne pas avoir d'enfants. J'ai fait 40 milligr. tous les 2 jours pendant les 15 jours précédents l'époque habituelle des fausses couches. La grossesse s'est passée sans incident avec accouchement normal.

Une autre fois, j'ai fait 120 mil. par jour d'acéto-stérandyl pendant 6 jours chez une femme primipare qui au 3^e mois de grossesse perdait un peu de sang,

avait un col légèrement effacé et surtout des contractions utérines toutes les 7 minutes régulièrement. Tout s'est arrangé jusqu'au septième mois où, sans perte de sang, de nouvelles contractions sont apparues; le même traitement a permis un accouchement à terme.

Enfin dans un troisième cas, j'ai employé la testostérone chez une femme de 35 ans, mariée depuis 3 ans et venue me consulter pour stérilité et pertes rouges abondantes. J'ai constaté un fibrome que j'ai traité 2 mois par l'acéto-stérandryl avec cessation des hémorragies et début de grossesse 3 mois après le commencement du traitement. A la fin du 3^e mois et à la fin du 6^e mois, menace d'avortement jugulée 2 fois par l'acéto-stérandryl (600 mill. en 6 jours à chaque fois). Ce dernier cas est intéressant non seulement par l'heureuse action de l'hormone mâle sur la continuation de la grossesse, mais aussi et auparavant sur la stérilité; il montre aussi la difficulté du problème de la stérilisation hormonale chez la femme.

Je n'ai pu faire malheureusement de dosage de prolani de folliculine dans ce cas, sauf dans la dernière observation qui présentait dans l'urine 600 unités internationales 15 jours avant les règles. Bien entendu en dehors du repos au lit, je n'ai ajouté aucune médication à l'acéto-stérandryl, ni lutéine, ni extrait mammaire, ni diiodothyrosine, ni insuline, ni calcium, magnésium, belladone ou atropine ».

Il semble bien que la plupart des grandes hyperfolliculiniques restent habituellement stériles. Aussi,

selon de GENNES « doit-on en présence de toute stérilité, avant même que d'entreprendre les manœuvres internes destinées à assurer la perméabilité des trompes, rechercher les éléments du syndrome hyperfolliculinique et tenter le traitement ». Et il semble que la testostérone doive céder le pas à la lutéine dont l'activité est beaucoup plus manifeste.

MANIFESTATIONS VISCERALES DE L'HYPERFOLLICULINIE

I. — Généralités.

Les faits qui nous ont occupé jusqu'ici ont un rapport évident avec le jeu troublé de l'action ovarienne; il n'en est pas de même des manifestations suivantes, et le simple accouplement de ces deux termes, hyperfolliculinie viscérale, semble avoir au premier abord un caractère sinon paradoxal, du moins déroutant.

On a longtemps vécu en effet sur l'idée dominante que chaque organe avait sa pathologie propre, autrement dit que ces troubles étaient liés uniquement à une modification de sa structure anatomique. Pour ne prendre qu'un exemple, on a cherché pendant des années l'explication d'une hémoptysie dans l'ulcération d'un vaisseau du poumon, ou la rupture d'un anévrysme intra-cavitaire. En réalité, deux ordres de faits nous imposent aujourd'hui de reviser cette étroite conception.

1° Les organes ne sont au fond que des rassemblements de tissus différenciés par leur fonction et par leur forme, mais brodés avec les mêmes tissus.

On trouve partout un tissu noble, un tissu conjonc-

tif, un système neuro-végétatif, des vaisseaux lymphatiques et sanguins, donc partout les réactions ont des traits communs; par exemple, le comportement des tissus pulmonaires vis-à-vis des germes agressifs ne diffère que par les apparences du comportement des tissus d'un autre organe en proie, lui aussi, à une infection.

Quand une plaie creuse les téguments, ou quand un phlegmon se développe, les tissus voisins réagissent sous la forme d'un œdème, d'une lymphangite, de troubles neuro-végétatifs et lymphatiques. Lorsqu'un ulcère attaque la muqueuse gastrique, celle-ci, autour de lui, crée parfois, et précisément lors des poussées ulcéreuses, des phénomènes inflammatoires que les praticiens de la gastroscopie nous ont appris à bien connaître. Quand un intestin présente une lésion infectieuse, autour d'elle, à certains moments, on voit apparaître des réactions étendues qui sont responsables de bien des symptômes et, par exemple la péricolite s'ajoute à la colite. Les pneumonies, les cancers du poumon entraînent autour de leurs dégâts propres, des remaniements auxquels on a donné le nom, critiquable peut-être, « d'épi-pneumopathies ». L'un des plus typiques est celui qui accompagne parfois, et souvent trahit seul, la bronchectasie.

De même les foyers tuberculeux créent autour de leurs constructions propres des lésions périfocales, et cela revient à dire qu'il est deux termes, dont l'un est courant et dont l'autre l'est moins, qui méritent

tous deux d'être analysés de très près. L'un est l'évolution et l'autre la fluxion.

L'évolution est le mouvement d'un foyer, la fluxion est un mouvement autour d'un foyer. L'évolution est en quelque sorte la maladie, car lorsqu'il n'y a pas d'évolution la maladie n'est rien, ou ne se manifeste que par les séquelles de l'évolution précédente. La fluxion est un épiphénomène autour de la maladie et n'exige pas forcément que la maladie soit en évolution : autrement dit, tantôt elle accompagne une maladie qui évolue et les deux mouvements, celui du foyer et celui des régions voisines débutent ensemble sans d'ailleurs poursuivre nécessairement la même marche; tantôt elle se développe en dehors d'une poussée évolutive, autour d'un foyer pratiquement silencieux, voire même inactif, d'apparence inerte autant qu'éteint. Le foyer évolue dans un sens ou dans l'autre; les réactions périfocales oscillent, ondoient, fluxionnent, si l'on ose dire : elles se développent par bouffées, puis s'effacent pour revenir comme une réaction inflammatoire autour d'un furoncle, d'un abcès ou d'un ulcère. Dans la plupart des cas, elles ne font que combiner leurs signes ou leurs images avec les images et les signes des foyers qu'elles entourent. Mais parfois cependant et plus souvent qu'on ne le prétend d'habitude, elles prennent une importance anatomique et clinique si grande qu'elles masquent le foyer originel, et donnent à la maladie une expression clinique et pronostique particulière que soulignera une autre comparaison.

Quand une arthrite infectieuse ou traumatique apparaît, on voit tout autour d'elle se développer des réactions satellites, responsables en grande partie de la douleur, de l'impotence, et très souvent améliorées par ces injections de novocaïne dont LERICHE et ses collaborateurs ont bien montré l'action thérapeutique fréquemment suffisante.

Mais voici un rhumatisme pseudo-infectieux : ici la fluxion n'est plus seulement une note dans une symphonie, elle constitue apparemment le seul trouble articulaire, elle est en réalité la réponse fluxionnaire d'un article à un foyer situé ailleurs, ou à une épine irritative minuscule placée dans la synoviale; elle constitue en tout cas une entité symptomatique à peu près autonome.

Quand une réaction inflammatoire prend ainsi le pas sur la tuberculose, on dit, ou nous disons, qu'il n'y a pas seulement une réaction périfocale, mais qu'il y a une *épituberculose*, c'est-à-dire une réaction périfocale si nettement prépondérante qu'elle est pratiquement autonome. L'épituberculose est en quelque sorte dans un poumon, le triomphe de la fluxion. Les phénomènes fluxionnaires ne sont pas simplement du reste le sable autour de la mer ou la moraine autour du glacier, ils surviennent toujours sans doute autour du point fragile, mais ils peuvent récidiver fréquemment et réveiller le foyer ancien. Il arrive même alors, que l'évolution et la fluxion exercent l'une sur l'autre une action réciproque et entraînent la malade dans un cercle vicieux qui aggrave considérablement son destin.

2° Or, il apparaît de plus en plus que les circonstances qui président à la venue de ces phénomènes fluxionnaires, loin d'être locaux, sont liés à tout ce qui pour une raison ou pour une autre vient congestionner l'organisme en général.

Ils représentent en quelque sorte une manifestation d'intolérance autour d'une épine irritative locale, variable suivant les circonstances pathologiques. Intolérance sous forme d'asthme chez les malades porteurs de lésions des voies respiratoires supérieures ou de sclérose pulmonaire. Intolérance à type de côlite spasmodique chez les sujets porteurs de lésions même minimales de l'appareil digestif. Intolérance à expression cutanée chez les malades aux téguments fragiles; intolérance à type hémorragique chez ces femmes atteintes de fibromes, dont nous avons parlé dans un des chapitres précédents.

Suivant les cas, l'organisme réagit à sa manière, mais si l'expression est différente d'un sujet à l'autre, le mécanisme pathogénique paraît identique.

Mais quelle est la circonstance contre laquelle, pour l'une ou l'autre de ces expressions cliniques, l'organisme indique qu'il est incapable de se prémunir ? Il apparaît de plus en plus que cette circonstance est également variable. Tantôt c'est un trouble atmosphérique et bien souvent, comme le montre CHAIZE, une inversion brusque de l'ionisation électrique; tantôt c'est une maladie infectieuse, un traumatisme, une affection sanguine, une maladie de cœur, bref toutes les causes de phénomènes connues sous les noms de stase ou de congestion.

Or l'une d'elles, qui paraît même l'une des plus fréquentes, est la menstruation et les faits que nous avons exposés plus haut (Congestion mammaire, congestion utérine, ovarienne, etc.) le soulignent de façon évidente. Or, il n'y a pas de raison de supposer que la fluxion dans un organe tel que le sein ou l'utérus ne peut également frapper sous l'influence de la même cause, mais chez des malades de fragilité viscérale différente, d'autres organes tels que le poumon, la muqueuse intestinale ou le cerveau.

Du reste n'avons-nous pas cité plus haut une observation de SATTLER qui révélait lors d'une période menstruelle accompagnée par des hémoptysies violentes, une hyperémie intense de la masse pulmonaire.

Nous revenons au problème qui nous préoccupe. Cette congestion viscérale d'origine menstruelle ne peut-elle être liée à l'hyperfolliculinie ? Pour répondre de façon objective à cette question, il faudrait assurément pratiquer le dosage de la folliculine dans le sang; mais comme le fait remarquer Pierre BOURGEOIS, il est encore difficile de prendre comme base de discrimination des techniques délicates et des résultats discutables. On commence du reste à bien connaître sur le plan clinique les différences entre les manifestations d'hyper et les manifestations d'hypofolliculinie. Nous savons aussi que la date d'apparition des accidents a une valeur diagnostique de premier plan, en restant dans le domaine relativement fidèle de la stricte observation des faits. On a donc

quelques chances de projeter quelques lueurs sur le chapitre encore obscur de l'hyperfolliculinie à manifestations viscérales ou si l'on veut lointaines.

II. — Tuberculose pulmonaire.

Depuis deux ans à l'hôpital Bichat dans le service de notre Maître, le professeur CHIRAY, sous la haute et bienveillante direction de Monsieur le Docteur MOLLARD, nous avons étudié l'action de la testostérone dans le traitement des poussées fluxionnaires de la tuberculose. Comme nous l'avons dit plus haut, les considérations qui nous ont engagés dans cette voie sont issues de conceptions exposées sur le rôle des phénomènes inflammatoires périlésionnels dans le déroulement par poussées et sur le caractère général, nous voulons dire extra-pulmonaire des facteurs qui président à la naissance de la fluxion. Nous avons vu dans un des chapitres précédents, qu'une autre idée moins importante, nous a guidés également, notamment dans quelques essais d'application de la méthode à l'homme.

On insiste depuis très longtemps sur l'influence presque toujours fâcheuse des règles sur les tuberculeuses pulmonaires. Elévation de température menstruelle ou prémenstruelle, hémoptysies, et, à un degré plus intense, poussées évolutives : autant de phénomènes dont la notion est devenue banale et ne mérite pas un rappel clinique plus étendu. On sait

même que cette influence néfaste acquiert chez certaines malades une intensité particulièrement redoutable qui a poussé les vieux auteurs à individualiser, dans la classification des formes cliniques, la « Tuberculose pulmonaire congestive » des jeunes femmes ou jeunes filles. Il convient de remarquer qu'une telle individualisation est légitime, si l'on cantonne cette étude dans les cadres de la tuberculose pulmonaire, mais que, si l'on place le problème où il doit être, c'est-à-dire sur le plan général de la pathologie, il n'a rien de particulièrement « spécifique ». De même que certaines femmes font des « congestions mammaires prémenstruelles » et d'autres des congestions utérines, de même certaines tuberculeuses font des congestions pulmonaires prémenstruelles.

Tant que la signification hormonale de ces phénomènes congestifs a été imprécise, on a cherché tout naturellement à lutter contre eux par des extraits ovariens ou des hormones femelles, c'est-à-dire en somme par des injections de folliculine. Il faut avouer que les nombreux essais dirigés dans ce sens ont apporté peu d'encouragements et l'on parvient aujourd'hui à en distinguer la raison. Si l'on excepte les accidents congestifs, dont la date se place entre le huitième et le deuxième jour qui précède les règles et qui, comme l'ont enseigné TURPAULT, puis BENDER, paraissent liés à des troubles du fonctionnement lutéinique, les phénomènes qui nous occupent ici sont rarement le fait d'une insuffisance ovarienne vraie. Ils sont presque toujours, au contraire, la conséquence

d'une hyperfolliculinie transitoire, comme le montre le dosage de la folliculine dans le sang. Les succès obtenus dans les congestions mammaires et utérines par l'hormone mâle, antagoniste de la folliculine, achèvent, de façon éclatante, cette démonstration. Pour lutter contre un accident pulmonaire, mais de même nature que l'accident mammaire ou utérin, il nous a donc paru logique de tenter une thérapeutique par les sels de testostérone et, bien qu'ils soient encore limités dans l'espace comme dans le temps, nos résultats nous ont paru présenter un certain intérêt.

Nous avons choisi des cas typiques, c'est-à-dire des tuberculoses plus ou moins stabilisées depuis plusieurs mois, que chaque période menstruelle rendait à nouveau ou passagèrement évolutives, en provoquant soit un état fébrile, soit des crachats plus ou moins sanglants. Nous avons utilisé le propionate ou l'acétate de testostérone à la dose de 5 et de 10 mgr. et avons employé la posologie conseillée par les gynécologues : 3 injections par semaine depuis le douzième jour qui suit une période menstruelle jusqu'à l'avant-veille de la période suivante.

OBSERVATION I.

Mme B..., 25 ans, présente depuis deux ans, dans la région parahilaire gauche, une lésion ulcéreuse contre laquelle un pneumothorax fut essayé vainement à plusieurs reprises. Sous l'influence du repos et d'un traitement aurique, elle s'est améliorée cliniquement. Les phénomènes évolutifs ont disparu en quelques mois et la caverne s'est effacée totalement du cliché. La malade quitte l'hôpital et garde un état général

normal pendant un an, puis, à chaque période menstruelle, elle présente à nouveau de la fièvre et l'on voit reparaître la petite cavité du poumon droit. Pendant la semaine qui précède les règles, la température s'élève à 38° et des filets rouges se montrent dans l'expectoration revenue. Les règles terminées, ces phénomènes cessent, mais la lésion demeure visible et les règles suivantes font apparaître à nouveau les signes fonctionnels et radiologiques. La cavité s'entoure en particulier d'un cercle sombre qui s'estompe dès que les règles prennent fin, mais laisse après sa disparition une cavité agrandie. Ces rechutes ou ces aggravations menstruelles se reproduisent périodiquement jusqu'au jour où nous décidons d'entreprendre une thérapeutique par les hormones mâles. Le traitement est régulièrement poursuivi depuis six mois à raison de six injections de propionate de testostérone pendant la quinzaine qui précède les règles. Actuellement, celles-ci se déroulent normalement sans contre-coup pulmonaire et la cavité est de nouveau invisible sur le cliché.

OBSERVATION II.

Mlle Z..., 25 ans, qui fut traitée par un pneumothorax bilatéral, garde des lésions nodulaires du lobe supérieur droit. Celles-ci, qui paraissent torpides sont, huit jours avant chaque période menstruelle, le siège de phénomènes congestifs qui se traduisent par des hémoptysies, une pluie de râles crépitants, la grisaille plus accentuée du sommet droit, une dépression importante de l'état général et le retour passager de bacilles dans l'expectoration.

Un traitement par les sels de testostérone a été entrepris depuis un semestre et les incidents ont cessé dès le premier mois du traitement, les bacilles n'ayant plus jamais été décelées malgré les analyses répétées. Depuis six mois l'état général s'est considérablement amélioré et, à l'heure actuelle, les nodules du sommet ne présentent plus qu'un aspect cicatriciel.

OBSERVATION III.

Madame B..., 36 ans, malade depuis 5 ans, a été traitée successivement par un pneumothorax droit, pour une lésion ulcéreuse du lobe supérieur, puis au bout de 2 ans par un pneumothorax gauche pour une lésion ulcéreuse de la région para-hilaire. Quand nous voyons cette malade pour la première fois, le cliché montre à droite un nettoyage apparemment complet et à gauche un pneumothorax efficace. Mais très vite un épanchement survient dans la cavité de ce pneumothorax âgé d'un an, et malgré nos tentatives de ponctions répétées, suivies chaque fois d'insufflation d'air, une symphyse se déclenche qui réduit considérablement la cavité désormais inefficace. On remarque pourtant que la lésion para-hilaire est devenue invisible sur les clichés. Cette seconde poussée semble avoir disparu comme la première, mais en octobre 1937, 6 mois après l'abandon du pneumothorax gauche, une poussée nouvelle survient qui fait réapparaître une cavité volumineuse et bruyante dans le lobe supérieur droit. La reprise du pneumothorax droit est impossible et nous sommes de plus en plus frappés par la facilité que présente cette malade à faire des rechutes sans raison locale, nous voulons dire alors que chaque pneumo était complet. Malgré le repos et un traitement aurique, la cavité demeure stationnaire, l'état général médiocre, la température subfébrile pendant un an.

En Octobre 1938, nouvelle poussée du côté gauche où l'on voit apparaître également dans la région para-hilaire, deux petites cavités. Nous songeons alors à l'influence possible des troubles endocriniens et de fait la malade nous dit que ses règles ont toujours été douloureuses, précédées 10 jours auparavant de congestion mammaire et durant de 10 à 12 jours. Ces troubles se sont du reste accentués depuis 3 ans. Nous entreprenons un traitement par l'hormone mâle à raison de 4 à 6 injections de sterandryl pendant les 15 jours qui précèdent les règles. Très vite, l'état général se relève, le poids gagne 5 kgs, la température se régularise, la cavité droite cesse de sécréter et d'être bruyante puis devient invisible : l'infiltrat gauche s'efface en 3 mois.

OBSERVATION IV.

Mademoiselle Jacqueline F..., 24 ans, présente une tuberculose pulmonaire caractérisée par une lobite ulcéreuse supérieure droite en poussée évolutive. L'expectoration contient des bacilles. Cette malade chez qui le début apparent de l'affection ne date que de quelques semaines est vue pour la première fois en Décembre 1937. Nous conseillons un pneumothorax qui est énergiquement refusé. Pendant un an, la malade et son entourage persistent dans leur refus. Il est vrai que les signes extérieurs de la poussée évolutive ont cédé, mais néanmoins la température, constamment subfébrile s'élève systématiquement 12 jours avant chaque période menstruelle qui provoque une augmentation constante des symptômes sthétacoustiques apicaux. A cette époque, la température oscille entre 38,5 et 39°. La toux et l'expectoration sont très abondantes et la radioscopie montre une accentuation de l'opacité et de l'étendue des ombres péri-lésionnelles. Il en est ainsi, même lorsque sous l'influence des quelques semaines de repos, la radiologie a paru indiquer un certain nettoyage.

A la longue, la poussée évolutive redevient permanente, la température est continue, le poids ne cesse de fléchir, et la maladie longtemps cantonnée dans le lobe supérieur s'installe désormais en aval de la scissure, où l'on voit apparaître un infiltrat qui s'ulcère, en même temps du reste qu'une autre cavité fait son apparition sous la clavicule gauche. Un pneumothorax est alors accepté du côté droit. Trois semaines plus tard, survient un épanchement qui empêche le collapsus ébauché de se compléter. Les lésions demeurent béantes dans un moignon mal affaissé. La température remonte et les troubles sécrétoires réapparaissent à nouveau. Le poumon gauche devient gris et les lésions s'étendent en mie de pain dans l'espace inter-cleido-hilaire. Tous ces symptômes s'accroissent comme autrefois pendant les deux semaines qui précèdent les règles, et la malade d'une nervosité extrême a des réactions psychiques de plus en plus graves avec neurasthénie aiguë, volonté de suicide, etc... Les règles sont de plus

en plus douloureuses et s'accompagnent de congestion mammaire qui débute toujours à la date fatidique.

Nous commençons un traitement par les hormones mâles au rythme de 4 ou 6 injections de 10 mmlgr. tous les mois. Dès la première série, les phénomènes menstruels sont beaucoup moins marqués. A la seconde, les règles surviennent sans aucune manifestation mammaire ni abdominale. De plus, la température n'accuse aucune élévation prémenstruelle et la nervosité diminue considérablement. Surtout la toux et l'expectoration cessent à peu près complètement. Volontiers chargés de filets rosés ou même de sang pur tous les mois précédents, les crachats sont désormais purement muqueux. L'auscultation ne permet plus de déceler aucun râle. Le poids qui diminuait toujours s'élève de trois kilos. La radioscopie du poumon gauche démontre un nettoyage progressif; l'épanchement droit se stabilise et le lobe supérieur se prête facilement au collapsus.

OBSERVATION V.

Mlle S. P..., 22 ans présente en Août 1936 un infiltrat ulcéré du lobe supérieur gauche exprimé par une température élevée, une expectoration richement bacillifère, des râles humides nombreux sous la clavicule et au sommet, un amaigrissement de 2 kgs en 15 jours. Un pneumothorax est aussitôt créé et se réalise normalement. En trois semaines le collapsus est total, les signes d'auscultation et l'expectoration cessent, mais la température demeure très irrégulière. Le temps passe et l'état général est devenu très médiocre, à la merci de tous les incidents possibles. Pendant 2 ans, malgré la bonne qualité technique du pneumothorax, la malade est condamnée pratiquement au repos complet parce qu'elle a constamment, ou des troubles digestifs à type de colite spasmodique, ou des poussées de bronchite, ou des phénomènes de dyspnée pseudo-asthmatique, ou des manifestations d'urticatoire. Ces symptômes se déroulent sur une scène que marquent une nervosité et une instabilité psychique constante.

Chaque insufflation est du reste l'occasion d'une angoisse plus marquée et chacune est suivie de réactions neuro-végétatives : angoisse, température fébrile, douleurs thoraciques, etc... A noter que ces manifestations sont plus prononcées pendant la phase menstruelle ou pré-menstruelle.

En Janvier 1938, survient un épanchement dont la phase aiguë dure environ 2 mois et qui malgré des ponctions répétées, demeure abondant pendant 18 mois dans la cavité de la plèvre. Le phénomène inquiétant est d'un autre ordre. Depuis l'apparition de cette pleurésie, le poumon droit sain jusqu'alors, se laisse envahir par des phénomènes congestifs qui s'accroissent de mois en mois. A la période pré menstruelle nous entendons à droite, à la base, des signes cavitaires.

En Décembre 1938, nous nous apercevons que le poumon droit présente sur toute sa hauteur, les grains assez gros du processus congestif et dans la région para hilaire un aspect de mie caractéristique. Les phénomènes nerveux, les manifestations viscérales de toute sorte reviennent à un rythme de plus en plus fréquent. L'attention qui depuis 2 ans était attirée par l'accentuation des signes pulmonaires aux époques que nous avons dites, nous pousse à entreprendre systématiquement un traitement opothérapique. A ce moment en effet le syndrome d'hyperfolliculinie commence à figurer dans la littérature et nous nous demandons si la tuberculose de la malade n'est pas entretenue par un syndrome de ce genre. Nous décidons la malade à rentrer à l'hôpital Bichat dans le service de notre Maître le professeur CHIRAY, où pendant 4 mois nous lui faisons faire entre le 12^e jour qui suit les dernières règles et les règles suivantes, 4 à 6 injections de sterandryl à la dose de 10 mmlgr. Nous constatons peu à peu une amélioration certaine de l'état général, une régularisation de la température, une sensation d'euphorie que la malade ignorait depuis 2 ans, une diminution presque totale de la toux, de l'expectoration et la suppression de bacilles. Le poids s'élève de 2 kgs, les signes d'auscultation diminuent.

Nouvelle crise en Avril 1939. Brusquement, les phénomènes neuro végétatifs reparaissent en déroulant leur cortège au

complet : la température s'élève à nouveau, la malade maigrit, se plaint de malaises multiples. Or ses règles qui toujours avaient été très douloureuses, très abondantes et très prolongées s'étaient pendant son séjour à l'hôpital modifiées au point de survenir sans malaise et de ne durer que 4 jours. Au moment où reviennent ces incidents, la malade nous dit que contrairement à l'habitude, les règles ne se produisent pas. Tout se passe comme si cette hyperménorrhéique devenue aménorrhéique était une hyperfolliculinique devenue une hypofolliculinique. Pour vérifier cette hypothèse, nous faisons faire une injection nouvelle de sterandryl. Contrairement à notre attente, cette injection accentue les phénomènes au lieu de les amender. Nous prescrivons alors des injections quotidiennes de benzo gynoestryl à la dose de 10 mmlgr. et dès la seconde piqûre, la malade retrouve son calme. Un cliché tiré le 8 mai montre que du côté gauche, le pneumothorax que nous avions abandonné à cause des lésions droites et du caractère particulier que lui avait conféré la pleurésie, a presque disparu et que le liquide ne forme plus qu'une mince couche à la base de la cavité résiduelle. A droite, les grains se sont effacés, le poumon a repris un aspect net sauf à l'extrême sommet où l'on voit une image qui évoque un reliquat de lobite, très épais, arqué comme une scissure rétractée et au-dessus quelques nodules sans ulcération.

Nous croyons que cette observation permet deux conclusions :

1) l'évolution de la tuberculose fut liée chez cette malade à un déséquilibre endocrinien constant. Ces troubles disparaissent-ils, la tuberculose se stabilise.

2) l'opothérapie méthodique et efficace, au point de transformer en hypofolliculinie une hyperfolliculinie certaine a fait disparaître en effet, non seulement les manifestations évidentes du syndrome, mais aussi les troubles que nous avons attribués sans plus à un

état hypersympathicotonique et les troubles pulmonaires, en particulier les phénomènes congestifs droits générateurs de phénomènes évolutifs. Il semble donc bien que l'on saisisse dans cette observation typique un lien étroit entre l'hypergénéralisme et l'hyperfolliculinie viscérale, pulmonaire en particulier.

Chez tous nos sujets, les résultats du traitement se manifestent de façon identique par la suppression des accidents congestifs prémenstruels ou menstruels générateurs de poussées pulmonaires et, par suite, de réveil ou d'extension des lésions.

Nous avons eu, plus récemment, connaissance des travaux parallèles de Pierre BOURGEOIS et de ses collaborateurs à Brévannes. Ces auteurs se sont inspirés de conceptions légèrement différentes, persuadés disent-ils en substance que la fièvre pré-menstruelle ou menstruelle des tuberculeuses est également associée à des troubles importants de la menstruation (dysménorrhée ou aménorrhée) et parfois à des phénomènes congestifs pulmonaires, (réactions focales). Ils ajoutent que fréquemment, l'absence de menstruation est compensée par un ensemble de phénomènes morbides : poussées fébriles graves, congestions péri-focales, hémoptysies qui toutes sont du plus fâcheux pronostic : il leur a donc paru logique de provoquer ou de faciliter chez la femme tuberculeuse l'état physiologique qui est parmi tous les autres le moins dangereux, c'est-à-dire la menstruation normale. C'est

la raison pour laquelle il a traité les dysménorrhées des tuberculeuses par l'hormone mâle qui a une action fréquente sur l'hyperthermie pré-menstruelle ou menstruelle mais inconstante, passagère et réclamant de fortes doses sur la menstruation. « La constatation la plus nette et la plus remarquable que nous ayons faite au cours de ces essais de traitement est l'amélioration de l'état général des malades et plus spécialement le gain de poids rapide et important qu'elles ont présenté ».

Cette dernière conclusion ne nous surprend pas, étant donné ce que nous savons de l'action catabolique générale de l'hormone mâle et des résultats que nous avons exposés plus haut chez les tuberculeuses traitées par cette méthode. Mais nous croyons que chez les femmes, l'hormone mâle permet d'obtenir une action plus profonde puisque nos observations semblent indiquer qu'elle est capable d'agir sur la cause même d'une certaine fluxion.

Notre expérience est sans doute encore brève mais nous croyons qu'elle vaut d'être prolongée et d'être confirmée. On ne doit pas oublier en effet, que le traitement de la tuberculose doit poursuivre deux buts bien distincts. Le premier est de réparer les dégâts locaux de la maladie, et il est assez souvent satisfait par les méthodes de collapsothérapie, dont le perfectionnement s'accroît d'année en année. Le second est d'empêcher l'organisme de fléchir ou d'éviter à nouveau une défaillance; il est le problème thérapeutique du terrain.

Ce qui rend cette seconde tâche difficile à remplir, c'est l'ignorance où, trop souvent, nous sommes à l'égard des causes de la défaillance du dit terrain. Du moins les réflexions que nous avons exposées et les observations que nous avons reproduites nous permettent-elles de penser que, chez certaines tuberculeuses, cette défaillance est liée à l'hyperfolliculinie.

III. — Asthme.

Moins encore que la tuberculose, on ne guérira l'asthme tant que, devant un cas donné, l'on n'aura pas agi sur la circonstance qui, l'organisme étant prédisposé par une épine irritative pulmonaire, aura brusquement par un mécanisme de sensibilisation déclenché la crise ou l'attaque. Il est banal de répéter en effet qu'il y a trois facteurs dans le mécanisme de l'asthme : l'épine irritative pulmonaire, la circonstance déclenchante et la cause. Cette dernière est la plus difficile à saisir et dans la plupart des cas, quand on dépasse le stade du traitement symptomatique, on se contente d'empêcher la cause inconnue d'agir sur l'épine irritative, c'est-à-dire en quelques mots de couper le court-circuit. De là l'emploi des méthodes de désensibilisation ou non spécifiques qui représentent bien souvent ce que nous avons de plus précieux dans la lutte, mais quelques causes sont néanmoins accessibles et l'asthme endocrinien en fournit un exemple. De même qu'il y a des asthmes liés à des états

d'hyperthyroïdie que l'on améliore par l'iode ou à des états d'hypothyroïdie que l'on soulage par l'administration d'extrait thyroïdien, de même il existe depuis longtemps des asthmes d'origine ovarienne. Pour ceux-ci, tous les types peuvent se voir; il est des femmes chez qui l'aménorrhée ou la grossesse supprime les attaques d'asthme. Inversement, nous en connaissons qui présentent des crises dès que les règles sont troublées dans leur rythme ou leur abondance. De ces attaques d'asthme strictement contemporaines de la menstruation, il nous paraît probable d'en détacher un grand nombre qui sont liées à des états d'hyperfolliculinie.

OBSERVATIONS

du service de notre Maître le Professeur CHIRAY.

I) Jeune femme suivie à la consultation du Service de notre Maître, le professeur CHIRAY, pour un asthme déclenché tous les mois par les règles, asthme survenant et cessant en même temps qu'elles. Les traitements classiques ont échoué, de même que la thérapeutique ovarienne. Cette malade a été soumise, il y a trois mois, aux injections d'extraits orchitiques puis à l'acétate de testostérone. Dès le premier mois, l'asthme s'atténue et il est nul actuellement.

II) Cette observation est encore plus typique. Mlle Ti..., jeune femme de 27 ans, atteinte de crises d'asthme depuis 10 ans. Depuis trois ans, les crises surviennent avec une grande fréquence et les traitements classiques ont échoué les uns après les autres. Quand cette malade est examinée pour la première fois, nous sommes frappés par la participation importante des phénomènes bronchitiques, et nous croyons

être en face d'un asthme favorisé soit par une dilatation des bronches, soit par une rhino-pharyngite. Nous prescrivons des désinfectants bronchiques qui ne donnent que des résultats temporaires (sulfamide, etc...). Quand nous revoyons la malade, nous constatons que l'asthme persiste mais sec, sans bronchite prépondérante. L'interrogatoire plus serré nous révèle en outre, que les crises apparaissent systématiquement 12 à 10 jours avant les périodes menstruelles et cessent environ le 3^e jour des règles. Nous entreprenons dès lors systématiquement des injections de testostérone au rythme de 6; une tous les 2 jours pendant les 15 jours qui précèdent les époques. Nous continuons le premier mois à associer à cette thérapeutique l'administration d'éphédrine et de produits surrénaux. La malade observe une légère amélioration, l'attaque ne survient que 3 jours avant les règles et dans l'ensemble elle est moins intense que d'habitude. Pendant le mois qui suit, la malade ne suit aucun traitement jusqu'à la semaine qui précède la nouvelle période menstruelle. A cette époque, une nouvelle crise arrive qui la force à revenir nous voir. Nous recommençons les deux traitements; l'asthme enrayé aussitôt ne se reproduit pas au moment des règles le troisième mois. Pendant les 15 jours pré-menstruels nous faisons avant l'apparition de tout signe clinique des injections répétées de 10 mmlgr. de testostérone et l'asthme ne se manifeste d'aucune manière. Le quatrième mois, tout traitement est inutile et la malade, pour la première fois depuis plusieurs années, peut librement vaquer à ses occupations.

Nous pourrions reproduire trait pour trait cette description à propos d'une autre malade suivie plus récemment par le Docteur MOLLARD dans un dispensaire. Dès le premier mois, l'administration d'hormone mâle fit disparaître les accès.

Que conclure sinon que quelquefois l'hyperfolliculinie est à la base de l'asthme et que si chez la femme on recherche délibérément cette cause on aura dans

un certain nombre de circonstances, la chance d'obtenir des guérisons inespérées.

IV. — Psychoses.

Comme l'écrivent HAMBURGER et COURTIN, de nombreux travaux publiés depuis longtemps et spécialement au cours des dernières années ont permis d'étudier l'action des hormones sur le système nerveux central. On se rend de mieux en mieux compte que les produits endocriniens sécrétés par une glande quelconque de l'organisme peuvent atteindre et souvent troubler les centres nerveux. L'exemple des troubles psychiques de la dysthyroïdie vient immédiatement à l'esprit, mais il est tout aussitôt suivi d'un autre exemple, celui des syndromes mentaux contemporains des périodes menstruelles ou de la ménopause. On connaît bien par exemple cet état décrit sous le nom de neurasthénie génitale et qui, caractérisé lors de l'apparition des règles par la succession d'un état dépressif et d'un état d'excitation est très souvent amélioré sinon guéri, par une opothérapie bien conduite. On connaît bien aussi, et nous y avons déjà fait allusion à propos des congestions mammaires, les troubles psychiques qui coïncident avec la congestion pré-menstruelle : on sait que l'hormone mâle ou femelle, suivant la date d'apparition des phénomènes, agit avec efficacité sur ces poussées congestives, efface du même coup ces troubles de manifestation psychiatrique.

Nous ne sommes pas d'accord avec HAMBURGER et COURTIN, quand ces auteurs écrivent que jusqu'ici malgré des coïncidences certaines et notamment la présence à peu près constante des troubles menstruels au cours de psychoses, rien n'indiquait jusqu'ici qu'il existât un rapport, de cause à effet, entre certains troubles psychiques et certains troubles hormonaux. Le rôle primitif des hormones génitales n'était pas, disent-ils, démontré dans ces cas.

Cependant, BARUK a montré expérimentalement que des injections de folliculine à l'animal déterminaient des accès cataleptiques 48 heures après l'inoculation du produit. De même, cet auteur a constaté chez la souris un certain degré de combativité ou d'excitation génitale.

Du point de vue clinique, COQUELIN a insisté sur l'importance de l'aménorrhée dans les troubles du type mélancolique ou maniaque. Selon lui, ces troubles s'améliorent quand on voit les règles revenir. Il cite même l'intéressante observation d'une malade atteinte de psychose grave et guérie par un traitement opothérapique à base de cryptorchide.

Mais la contribution la plus intéressante apportée jusqu'ici aux relations des troubles psychiques de l'hyperfolliculinie est due à HAMBURGER et COURTIN qui ont publié récemment l'observation capitale d'une malade âgée de 32 ans et souffrant depuis 2 ans d'une oligoménorrhée progressive. Elle fut traitée par de fortes doses de folliculine et l'on vit secondairement apparaître des manifestations d'onirisme, d'anxiété

et d'insomnie, puis des troubles cénosthépatiques, enfin un état d'autisme à partir duquel elle fut plongée dans une immobilité physique et dans un mutisme absolu. L'examen complet révéla à ce moment une glycosurie modérée et demeura négatif sur le plan des autres explorations somatiques. Mais la suite de l'observation devait révéler que cette psychose avait des paroxysmes et que ceux-ci qui duraient 2 à 3 jours, correspondaient exactement jour pour jour au phénomène de la ponte ovulaire que l'on pouvait situer le 14^e jour après le début des règles. Des recherches de laboratoire furent entreprises aussitôt et montrèrent de la folliculine circulant dans le sang à une époque où cette substance n'est normalement pas dosable, c'est-à-dire à la veille de la ponte ovulaire. Il existait donc une hyperfolliculinie manifeste. Aussi la malade fut soumise à un traitement approprié et les troubles disparurent.

Cette observation schématique est à retenir parce que dans son tableau complet, depuis le point de départ à la suite d'injection de folliculine, jusqu'à la preuve objective fournie par le laboratoire, elle ne fait qu'expliquer clairement bien des troubles contemporains de la menstruation. Ils vont rarement jusqu'à des psychoses aussi nettes, mais peu importe : nous croyons que l'origine hormonale est très souvent en cause, ainsi que le démontre l'observation suivante :

OBSERVATION due à l'obligeance
de Monsieur le Docteur MOLLARD.

Melle..., atteinte de tuberculose pulmonaire et chez qui, à deux dates précises : 12 jours avant les règles et le lendemain du premier jour des règles, on voyait survenir un état de dépression, puis d'excitation. A deux reprises, cette jeune femme tenta de se suicider. A chacune de ces époques correspondaient une douleur vive dans les hémithorax, une augmentation de volume des seins, une recrudescence de la toux, de l'expectoration et à titre plus intermittent, mais fréquemment aussi, la venue de filets de sang dans les crachats. Nous avions l'impression que chacune de ces poussées psychiques et congestives aggravait les lésions plmonaires. Nous n'étions pas suffisamment éclairés encore, par les travaux cités plus haut pour distinguer clairement la cause de ces manifestations intriquées. Nous avions pourtant remarqué que l'administration d'extrait ovarien ne provoquait aucune amélioration, alors que les poussées congestives, psychiques et pulmonaires avaient été moins fortes lorsqu'à la fin de la vie de cette malade nous avions eu recours à une opothérapie testiculaire. Nous avons l'impression aujourd'hui que la malade aurait bénéficié avec avantage d'une thérapeutique bien conduite par l'hormone mâle, car en comparant nos lectures à nos souvenirs, l'idée s'impose à nous avec force que nous étions en face d'une hyperfolliculinie, en quelque sorte schématique, puisque dans l'organisme de cette jeune femme, les divers troubles que nous avons décrits dans des chapitres différents, se trouvaient si malheureusement réunis.

Une malade de BARUK est prise brusquement d'un délire érotomaniaque et devient amoureuse de son dentiste qu'elle n'a vu que peu de fois. Elle se sent influencée et poursuivie par lui. Quelques semaines après surviennent des hallucinations psychiques qui

s'organisent sous forme de divers thèmes de persécution. Le comportement devient incohérent et discordant. L'examen biologique montre une hyperfolliculinie très nette.

Nous faisons donc nôtres, les conclusions d'HAMBURGER et COURTIN « il existe chez la femme des psychoses dont la cause est d'origine hormonale ». Selon de Gennes, il est un signe commun qu'on retrouve dans presque toutes les formes et qui porte, si l'on peut dire, la marque de la folliculine : c'est l'excitation à forme erotique qui s'accompagne souvent d'une jalousie, maladie sur quoi s'oriente la persécution dont souffrent les malades. On sait en effet que la folliculine est, cliniquement comme expérimentalement, l'hormone de la jalousie et qu'on peut chez l'animal femelle, faire naître par des injections d'hormone ovarienne, ce sentiment qui ne lui est point habituel. « D'où il suit que chez toute femme atteinte de troubles mentaux, il faut rechercher soit l'hyperfolliculinie, soit l'hypofolliculinie. La constatation d'un des deux phénomènes conduira à des sanctions thérapeutiques qui pourront amener une guérison, là où jusqu'ici le traitement classique se montrait cruellement décevant ».

V. — Manifestations cutanées.

Les réactions cutanées qui accompagnent le syndrome clinique d'hyperfolliculinie sont relativement fréquentes, surtout chez les femmes nerveuses et émo-

tives. Qu'il s'agisse, dit DESAUX, de seborrhée, d'acné, d'hypertrichose, d'hyperidrose, de poussées noéviqnes, d'érythème, la plupart de ces réactions cutanées s'exagèrent, soit au cours de la période pré-menstruelle, soit le plus souvent entre le 12 et le 15^e jour du cycle menstruel; et par exemple, il rapporte l'observation d'une femme de 33 ans qui constate simultanément l'apparition de la séborrhée faciale et l'augmentation de volume des noevis tubéreux de son visage, cependant que s'installe le syndrome d'hyperfolliculinie. Ces réactions cutanées, pense-t-il, sont provoquées par l'action directe ou indirecte de la folliculine sur le tissu cutané. Cependant, nous ne croyons pas que la syphilis joue un rôle aussi important qu'il le dit dans l'étiologie du syndrome d'hyperfolliculinie de la femme jeune.

On sait que l'urticaire qui est souvent un phénomène passager survenant après l'ingestion de médicaments, de poissons, etc... peut être dans certains cas une dermatose récidivante et tenace et dont il arrive que les recrudescences soient ou pré-menstruelles ou bien inter-menstruelles. Egalement il peut être ou généralisé ou localisé dans les zones cutanées sensibilisées à l'hormone comme la vulve ou la face. Gilbert DREYFUS et ses élèves avaient déjà attiré l'attention sur l'heureuse influence de la lutéine dans l'urticaire, mais il semble bien comme le pense DESAUX ou DE GENNES que l'urticaire peut bénéficier parfois d'un traitement par l'hormone mâle. Cependant au point de vue thérapeutique, il faut se souve-

nir de l'existence non seulement de l'hyperfolliculinie mais encore des facteurs pathogéniques prédisposants d'ordre digestif, hépatique, ou cutané.

Il existe dans certains cas chez la femme des liens étroits, entre les troubles menstruels et les dermatoses du type eczéma ou psoriasis, et l'importance jouée dans ces dermatoses par le déséquilibre ovarien est attestée par l'heureuse action thérapeutique de l'hormone mâle, comme le montrent cinq observations rapportées récemment par LAFITTE et HURET dont deux sont particulièrement concluantes.

Une jeune fille de 16 ans 1/2 très nerveuse, très migraineuse, sujette à des troubles menstruels avec mastodynies, présente depuis 3 ans 1/2 un psoriasis généralisé qui résiste à tous les traitements. Seule la thérapeutique par l'hormone mâle réussit à faire disparaître le psoriasis en même temps que les troubles menstruels. Après cinq injections d'acétate de Testostérone, les plaques s'effacent complètement pendant deux mois. Comme le traitement par l'hormone mâle n'est pas régulièrement poursuivi chaque mois, une rechute du psoriasis se produit au bout de 2 mois. Mais la reprise d'un traitement plus régulier par l'hormone mâle fait disparaître à nouveau la dermatose et depuis plus d'un an cette jeune fille n'a pas de psoriasis.

Une femme de 36 ans présente depuis 8 ans un eczéma des mains qui semble avoir eu des liens étroits avec des règles abondantes, pénibles et précédées de vives douleurs mammaires. Le syndrome cutané et le syndrome dysovarique ont débuté il y a huit ans. L'eczéma subit une recrudescence 8 jours avant les règles. Quand les troubles menstruels diminuent, l'eczéma à son tour s'atténue. Aucun traitement n'a réussi à faire disparaître cet eczéma. Echec en particulier de l'opothérapie ovarienne. Par contre, résultat re-

marquable du traitement par l'hormone mâle qui fait disparaître pendant 8 mois, à la fois le déséquilibre ovarien et un eczéma qui persistait depuis 8 ans. La cessation temporaire du traitement par l'hormone mâle a permis une reprise, non seulement de l'eczéma, mais encore des troubles menstruels, en particulier des douleurs mammaires.

Personnellement, nous avons eu à 3 reprises à traiter, pour l'un ou l'autre des syndromes viscéraux rapportés plus haut, des malades qui présentaient constamment lors de l'apparition des règles un érythème fugace ou une tache d'aspect psoriasiforme sur l'une ou l'autre des régions fessières. Ces troubles ne sont pas revenus lorsqu'avant les règles suivantes, nous avons soumis ces femmes à l'action des sels de testostérone. L'hormone mâle avait effacé ces signes cutanés en même temps que les symptômes viscéraux.

Enfin MORICARD et SAULNIER ont rapporté des cas de prurit vulvaire guéris par l'hormone mâle, ces troubles étant pour eux sous la dépendance du système sympathique. Nous pensons que chez la femme la coexistence de certaines réactions cutanées ou d'une dermatose type eczéma ou psoriasis et d'un déséquilibre ovarien dû à l'hyperfolliculinie constitue une indication de traitement par l'hormone mâle qui dans certains cas pourra réserver d'heureux résultats thérapeutiques, alors que tous les autres traitements se sont montrés inefficaces.

VI. — Autres manifestations.

Nous avons décrit les hyperfolliculinies à manifestations utéro-génitales (ovaires, utérus, seins). Nous avons ouvert le chapitre moins tranché des hyperfolliculinies à manifestations viscérales : il est bien probable que nous ne l'avons pas épuisé. Répétons que l'hyperfolliculinie est un trouble qui frappe l'organisme entier sur un rythme périodique ; on peut donc concevoir que l'organisme entier, quand il sera soumis à des secousses répétées, marquera par les modes les plus divers sa souffrance, et à la longue son usure. Les témoins de ces atteintes se liront surtout sur les organes fragiles, et ils seront naturellement variables au hasard des circonstances d'un malade à un autre. Ne peut-on concevoir, par exemple, des poussées rhumatismales liées à des attaques d'hyperfolliculinie ? N'existe-t-il pas dans un autre ordre des pharyngites à répétitions, strictement contemporaines de la période prémenstruelle et liées elles aussi, à l'envahissement du sang par un excès de folliculine, améliorées en tous cas en même temps que les congestions mammaires ou ovariennes par une application systématique de propionate ou d'acétate de testostérone ?

Au même ordre de troubles, on doit rattacher le syndrome de RAYNAUD qui dans plusieurs observations a été signalé en correspondance directe avec l'hyperfolliculinie. « Les troubles circulatoires peuvent se traduire comme nous l'avons noté », dit DE GENNES, « chez plusieurs de nos malades par de la cyanose

sus-malléolaire, du refroidissement permanent des extrémités, et parfois par un œdème dur des jambes accompagné d'hypertrichose ».

On peut même supposer que bien des troubles digestifs, bon nombre en particulier de ces colites spasmodiques, dont notre maître, le Professeur CHIRAY, s'est attaché à révéler l'origine fréquemment endocrinienne, traduisent également à leur façon l'hyperfolliculinie transitoire mais récidivante de la malade qui en est la victime. Que penser par exemple de ces jeunes femmes qui souffrent systématiquement avant, pendant ou immédiatement après la période menstruelle de poussées aiguës de colites ou de péri-colites ? C'est un fait en tous cas que la plupart présentent en même temps des manifestations d'hyperfolliculinie du côté de leurs seins ou du côté de leurs règles; il y aurait lieu désormais de vérifier l'hypothèse que nous émettons en ce moment, par les applications systématiques du traitement d'épreuve. On voit de toutes façons les questions que les conceptions nouvelles sur les troubles fonctionnels de l'ovaire et les traitements à base hormonale poseront dorénavant aux cliniciens.

Il ne faudrait pas toutefois exagérer dans ce domaine. Déjà, à la lecture de certains travaux, il nous semble que certains auteurs ont tendance à attribuer gratuitement à l'hyperfolliculinie des troubles ou des maladies qui ne lui appartiennent en rien, par exemple le cancer. Parce que, comme nous l'avons vu, certaines mastites kystiques dures sont améliorées

par la testostérone, on a pensé que les tumeurs malignes du sein pourraient trouver en elle un remède en quelque sorte facile et souverain. L'injection de folliculine à des souris mâles a permis à LACASSAGNE de voir apparaître des tumeurs malignes de la mamelle, mais ces constatations ne nous permettent pas de dire que les tumeurs malignes sont toutes chez les jeunes femmes d'origine folliculinique, ni même qu'il y ait plus qu'une circonstance malheureuse de coexistence entre l'apparition du cancer et l'institution du traitement. On voit donc que nous n'avons pas encore le droit d'espérer beaucoup de l'hormone mâle dans ce champ d'application.

BENDER s'est élevé du reste contre les risques d'une extension prématurée de la méthode. A vouloir étendre démesurément et trop longtemps l'application de l'hormone mâle, on risque de laisser passer l'heure où le cancer est encore susceptible d'être traité par son seul traitement logique : l'intervention chirurgicale. Allons-nous conclure à l'échec entier du traitement ? Non, à la condition de ne pas le prolonger plus longtemps qu'il ne faut, et surtout de ne pas exiger de lui plus que ce qu'il peut donner. Il résulte de deux observations d'ULRICH que des tumeurs malignes du sein, entourées d'une gangue inflammatoire considérable, et de ce fait rebelles à l'acte opératoire, peuvent quelquefois sous l'action de la testostérone se dépouiller de leurs contours incertains, dégager en quelque sorte leurs éléments fondamentaux, et permettre ainsi l'intervention différée jusqu'alors. Une observation apportée par TURPAULT semble indiquer

des possibilités identiques, mais nous posons la question : qu'y a-t-il au fond de tout cela, sinon une banale action décongestive comparable à celle que l'on constate chez l'homme atteint d'une hypertrophie de la prostate, ou pour prendre un exemple moins lointain, chez la femme atteinte de la maladie kystique ? Retenons que la testostérone peut nettoyer les environs du cancer, mais que pour l'instant elle ne peut que cela.

Mais cette action elle-même est très instructive, car elle donne une preuve nouvelle du phénomène sur lequel nous revenons fatalement à la fin de chacun des chapitres qui précèdent; remède des poussées inflammatoires, l'hormone mâle peut supprimer d'un foyer tout ce qui n'est pas la lésion propre, elle modère ou même efface la fluxion. Enraye-t-elle la maladie ? Oui, si la maladie consiste essentiellement dans la fluxion; souvent aussi, si la fluxion entraîne l'évolution comme on le constate parfois dans les fibromes, dans l'asthme ou dans la tuberculose. Non, si l'évolution avec ses caractères propres domine la scène clinique et le pronostic de l'affection.

Cette action a beau être limitée, elle n'est pas négligeable, non seulement parce qu'elle nous donne en mains des armes nouvelles, mais aussi, et surtout, parce qu'en nous révélant le chapitre ignoré de l'hyperfolliculinie évidente ou larvée, elle nous donne une preuve supplémentaire de l'influence de la vie sexuelle sur le jeu de l'organisme entier. Il nous reste à dire que l'hormone mâle nous offre d'autres ressources dans un domaine entièrement différent.

B) DEUXIEME CHAPITRE

L'HORMONE MALE EN DEHORS DE L'HYPERFOLLICULINIE

Si l'action de l'hormone mâle contre les syndromes d'hyperfolliculinie est nette, si même elle est presque spécifique, il n'en va pas de même des influences suivantes, non pas qu'elles soient dépourvues d'intérêt, mais aucune n'a fait sa preuve de façon indiscutable, ou du moins quand l'action de l'hormone mâle a été tangible, il n'a pas été possible de dire que sur ce point elle a été supérieure à celle que la folliculine, voire même d'autres hormones, en pareille circonstance auraient pu exercer.

Nous voulons dire qu'on a recherché l'action de l'hormone mâle sur les déficiences de l'hypophyse, de la glande thyroïde, et d'une façon générale, sur le métabolisme de l'organisme; on a récolté des renseignements intéressants, aucun d'eux pourtant ne comporte de signification capitale.

I. — Hormone mâle et hypophyse.

La testostérone freine l'action de l'hypophyse an-

tériure, la remarque en fut faite par Mocquot et MORICARD; expérimentalement, la castration entraîne une modification de l'état du tissu hypophysaire et l'injection de testostérone à la femelle castrée a, sur l'hypophyse antérieure, une action très nette de stimulation. Mais il faut se hâter de l'ajouter, la folliculine a le même pouvoir. Est-ce à dire que l'action de l'hormone doit perdre ici son action clinique ? non, car si sur le plan actuel la folliculine et l'hormone mâle exercent semble-t-il une action parallèle, la clinique a pourtant des nuances que l'expérimentation est incapable de révéler. Seulement, en dehors de l'empirisme nous sommes incapables de savoir pourquoi devant tel cas donné, la testostérone agira mieux que la folliculine et inversement.

Quels sont donc les cas où suivant les circonstances la malade tirera profit d'un traitement hormonal qui sera chez l'une à base de folliculine, et chez l'autre à base de testostérone. Ce seront la ménopause naturelle, la ménopause artificielle, la ménopause précoce.

A) LA MÉNOPAUSE NATURELLE : « Etape physiologique de la vie génitale féminine, n'est pas uniquement constituée par l'arrêt des menstruations » (Guy LAROCHE). Elle est la résultante d'un complexe endocrine sympathique où l'insuffisance ovarienne semble loin d'être seule en cause.

Se produisant à un âge variable, suivant les climats, les familles et les sujets, en moyenne entre 43 et 52 ans, précédée souvent d'irrégularités des règles, la ménopause dure en général de 2 à 5 ans, engen-

drant des perturbations connues, dont la plus importante est la bouffée de chaleur, vague vaso-dilatatrice qui parcourt la femme des pieds ou de la poitrine à la tête et qui se répète un grand nombre de fois par jour. Elle est accompagnée le plus souvent de sueurs, de céphalées avec sensation de tête lourde, de bourdonnements d'oreilles, de vertiges, de palpitations, de tachycardie et de divers troubles circulatoires des extrémités. Bien souvent les ménopausées ont un état nerveux spécial consistant en hyperémotivité, tendance asthénique et dépressive, insomnies et parfois de véritables névroses ou même de psychoses. Souvent on voit naître à cette époque certaines maladies telles que le diabète ou l'hypertension. Il semble que certaines adiposités, certaines liparthrites (WEISSENBACH et FRANÇON) soient en rapport avec un trouble endocrinien. On note aussi des altérations de la voix, du système pileux et du métabolisme des graisses.

HAMILTON est probablement le premier auteur qui eut l'idée de traiter par la testostérone la ménopause, et il eut la chance de constater une rapide disparition des bouffées de chaleur et des migraines, qui recommencèrent du reste immédiatement après la cessation du traitement. Malheureusement d'autres auteurs ont été moins favorisés par la chance; deux faits sont même incontestables :

1°) La folliculine est souvent souveraine.

2°) Selon la remarque de MOCQUOT et de MORICARD, l'administration d'hormones mâles a parfois sur la

femme de cet âge un effet masculinisant qui se caractérise par des modifications de la voix, du caractère, de la musculature et du système pileux.

Peut-on expliquer ces contradictions ? en vérité on ne peut les comprendre que si l'on adopte la théorie de ZONDECK qui schématise la ménopause en 3 chapitres successifs. Le premier est ce stade d'hyperfolliculinie, le deuxième est marquée par l'épuisement physiologique de la glande et le troisième par un excès de prolan. Il arrive enfin une époque où l'équilibre glandulaire parvient à se rétablir, sans qu'on puisse distinguer si, comme le pense VARANGOT, la source de l'hormone ovarienne paraît définitivement tarie, ou si comme le soutient WALLART, l'ovaire continue à exercer ses fonctions.

Si l'on adopte ses règles, on comprend à la fois les échecs et les succès de la testostérone. Elle réussit de façon remarquable à la première phase, dont elle supprime en particulier les phénomènes nerveux d'excitation; on constate alors le retour d'un équilibre physique affaibli depuis de longs mois et même de longues années. Inversement l'hormone mâle réussit au même titre que la folliculine contre les troubles de la seconde phase. Celle-ci est-elle close ? Les thérapeutiques hormonales, ovariennes ou testiculaires n'ont pas de raison d'être. Comme le conseille Guy LAROCHE, l'abstention thérapeutique est de règle lorsque la suppression de la fonction ovarienne n'entraîne pas de troubles appréciables.

B) LA MÉNOPAUSE ARTIFICIELLE secondaire à la castration chirurgicale ou radiothérapeutique a des répercussions qui furent longtemps ignorées, surtout à l'époque qui n'est pas encore lointaine où on exagérait inconsidérément les avantages du traitement chirurgical et où on négligeait avec autant d'aveuglement les répercussions fâcheuses. Parfois cependant, elle est bien supportée pendant quelques années, ou même jusqu'au retour d'âge prouvant ainsi que « la mort des ovaires n'est pas seule en cause dans le déclenchement du complexe ménopausique » (GILBERT-DREYFUS).

Lorsque la folliculine apparut en clinique, on chercha tout naturellement en elle un remède contre ces suites fâcheuses de la castration : troubles du système neuro-végétatifs, troubles psychopathiques et troubles urinaires. A ces perturbations physiologiques principalement d'ordre circulatoire (bouffées de chaleur, crises sudorales, palpitations, céphalée, insomnie) s'ajoutent souvent des modifications psychologiques consistant avant tout en des troubles du caractère qui ont été si bien décrits par LÉVY-VALENSI. La note dominante est l'anxiété, qui se manifeste directement sous forme de crainte, crises d'angoisse, phobies obsédantes, allégation de douleurs ou de maux non contrôlable. Quelquefois font leur apparition des troubles urinaires tels que cystalgie, pollakiurie, mictions impérieuses et douloureuses, pesanteur périnéale.

Mais si dans bien des cas on eut raison, il y en eut

d'autres où la folliculine n'entraînait aucune modification clinique; en outre, il est d'autres malades qui d'après nos constatations ne bénéficient que d'un temps de la folliculine. Chez ces femmes on peut expérimenter avec profit l'action de la testostérone et on obtient souvent ce que l'on avait désespéré d'obtenir avec l'hormone femelle.

OBSERVATIONS du service

de notre Maître le Professeur CHIRAY.

Nous avons traité récemment deux jeunes femmes, opérées d'une hystérectomie totale, l'une pour un fibrome et l'autre pour un kyste de l'ovaire. Chez toutes deux, les troubles neuro végétatifs, en particulier les phénomènes circulatoires, les bouffées de chaleur, et les malaises nerveux ou psychiques après avoir été quelques mois améliorés par des injections systématiques de folliculine ont reparu plus intenses et nombreux que jamais. Nous décidons de recourir à la testostérone et l'action calmante fut presque immédiate : sensation d'euphorie, amélioration psychique, activité plus grande, etc....

Selon SAULNIER, les troubles urinaires secondaires à la castration subissent une amélioration très nette, quand ils ne disparaissent pas, sous l'influence de la testostérone qui doit avoir une action portant directement vraisemblablement sur le tractus urinaire à moins que ce ne soit sur le plexus hypogastrique (MOCQUOT).

Nous pourrions recueillir dans nos observations des cas de malades dont les malaises, inversement, furent aggravés par l'hormone mâle et calmés presque aus-

sitôt lorsque nous pratiquions des injections de folliculine. Il faut avouer du reste que les causes de ces actions opposées nous échappent complètement et que pour l'instant nous devons nous contenter d'une conclusion pratique : contre les troubles consécutifs à la castration les thérapeutiques hormonales peuvent beaucoup, mais il nous est impossible de dire à l'avance, qui de la testostérone ou de la folliculine sera le plus efficace. Signalons que la phase d'hyperfolliculinie fait ici défaut et cependant une grande quantité de folliculine existe comme l'ont prouvé les dosages de LAROCHE, SIMONNET et HUET qui ont trouvé dans les urines des femmes castrées plus de 20 U.R. de corps œstrogènes dans 28 % des cas.

C) LA MÉNOPAUSE PRÉCOCE est un trouble qui paraît bénéficier singulièrement de la thérapeutique par la testostérone. DESMARETS et CAPITAIN, DE GENNES et ROGÉ, d'autres encore, ont pu comme nous et par elle ramener une fonction ovarienne déficiente et faire réapparaître l'écoulement menstruel. On ne saurait toutefois être assez prudent sur ce point; il est impossible en effet d'expliquer par un mécanisme constamment identique des phénomènes aussi divers que l'hypoménorrhée ou même l'aménorrhée. Dans les chapitres qui précèdent, nous avons laissé entendre que loin d'être l'expression constante d'un déficit ovarien, la diminution ou la suppression des règles était liée quelquefois à un excès d'activité de l'ovaire, et notamment à une hyperfolliculinie. Rien n'est donc

plus variable que le cas de l'aménorrhée. Il exige pourtant d'être examiné de très près, car on devine que sa thérapeutique sera très différente d'un cas à l'autre, et même pour un seul cas d'une époque à l'autre. Que de jeunes filles ou de jeunes femmes avons-nous examinées pour des règles espacées, presque nulles, ou en tout cas très irrégulières, et découragées par des échecs répétés de la folliculine. Quelques injections d'hormone mâle suffirent à rendre normal dans le temps et dans l'espace, le flux menstruel à peu près nul jusqu'ici. Mais chez plusieurs d'entre elles, et nous reviendrons ultérieurement sur ce fait, la testostérone qui sembla tout d'abord agir avec une efficacité entière, cessa dès le 2^e ou le 3^e mois du traitement de continuer sa bienfaisante action. Il fallut alors recourir, devant les troubles renaissants à des injections de folliculine qui, généralement firent disparaître assez vite ces troubles. Autrement dit l'aménorrhée est un syndrome dont la cause est très variable, qu'il s'agisse d'une hypo ou d'une hyper-folliculinie, qu'il s'agisse d'une déficience hypophysaire. Là encore ce n'est donc qu'en tâtonnant que l'on pourra, soit par la testostérone qui combat l'hyper-folliculinie et freine l'hypophyse antérieure, soit par la folliculine qui ranime les fonctions ovariennes et par définition lutte contre l'hypofolliculinie, soit par l'une et l'autre, qui toutes deux conjuguent leur action, ce n'est qu'au prix, disons-nous de ces tâtonnements que l'on parviendra sans doute à voir plus clair dans le mécanisme des règles diminuées ou

disparues, en même temps que l'on apprendra à lutter contre ces troubles toujours si fréquents et quelquefois si graves, par l'une ou l'autre, voire même parfois, l'une et l'autre de ces thérapeutiques.

Ce qui le prouve, ce sont du reste les travaux de ZUCKERMANN sur les guenons qui, tandis que nous avons vu des hypo-ménorrhéiques folliculiniques guéries sous l'influence de l'hormone mâle, se sont plaintes au contraire d'une période d'aménorrhée quelquefois très longue après un traitement un peu intensif de testostérone.

En résumé, grâce au traitement par l'hormone mâle, les femmes ménopausées ou castrées, retrouvent un équilibre physique qu'elle ne connaissaient plus depuis de longs mois et parfois même de longues années. La testostérone agit-elle, en modifiant l'action gonado-stimulante de l'hypophyse antérieure, ou est-elle un équilibrant du système neuro-végétatif ? L'hormone sexuelle mâle agit-elle discrètement sur la fonction sexuelle femelle, ou devons-nous accepter l'hypothèse de l'ambosexualité des hormones génitales ? (DESMARETS). Toutes hypothèses aussi vraisemblables les unes que les autres et que le temps se chargera de confirmer ou de détruire.

2. — Hormone mâle et corps thyroïde.

Quelques auteurs ont pensé que si la testostérone empêchait la production d'hormones gonadotropes, le même médicament serait capable d'agir sur d'au-

tres substances endocriniennes, en particulier sur les produits thyroïdiens. Cette question fut examinée par LOESER, puis par SIMPSON qui reproduisirent quelques observations favorables. Elle fut étudiée également par AZERAD dont les résultats furent d'ailleurs moins heureux. Un cas fut un échec, et dans l'autre cas seul l'hypertrophie thyroïdienne avait disparu. Enfin, dans le 3^e cas, la malade semble avoir tiré bénéfice de l'influence d'une forte dose (25 milligr. de propionate de testostérone 2 jours sur 3). Le poids a augmenté de 2 kilos, le pouls est tombé de 120 à 88, et son métabolisme est passé de + 46 à + 18 1/2 en l'espace d'un mois.

3. — Hormone mâle et glande mammaire.

On connaissait depuis plusieurs années l'action inhibitrice des hormones oestrogènes sur la lactation comme l'ont prouvé de nombreux travaux expérimentaux (MELSON et SELVJÉ, COLLIP et THOMSON). Expérimentalement, l'action inhibitrice des esters de testostérone sur la lactation fut étudiée par ROBSON, chez la souris, et FOLLEY et KON chez le rat. Passant à la pratique KURZBOK et O'CONNEL ont pu obtenir le même résultat chez la femme. Il était logique de penser, que, dans les cas où le sevrage était nécessaire, quand les femmes ne doivent pas nourrir leurs enfants (tuberculose, cardiopathie, abcès du sein, ou infection d'ordre général), cette action inhibitrice de la testostérone rendrait les plus grands services. Cette

hypothèse fut confirmée par les travaux récents de PORTES et de ses collaborateurs. Il fit une injection d'acétate de testostérone chez une femme qui allaitait et présentait une poussée mammaire douloureuse; or immédiatement la sécrétion lactée fut tarie et ne put être rétablie. Dans huit cas où le sevrage était nécessaire, ils mirent en pratique cette notion et le résultat recherché fut obtenu à la 1, 2, 3^e injections de 10 milligr. et il leur a semblé que ce résultat ait été atteint d'autant plus rapidement qu'ils agissaient plus près du début de la lactation. Ils supposent une action dépressive de l'hormone mâle sur la production ou la mise en liberté de prolactine par l'hypophyse.

4. — Hormone mâle et pancréas.

L'hormone mâle paraît avoir une action sur le métabolisme du sucre. LIEBNITZ ayant observé que la folliculine et la lutéine faisaient baisser le taux de la glycémie, VEIL et LIPPROSS pensèrent que l'administration de testostérone arriverait à diminuer le taux du sucre sanguin chez le diabétique : les données anatomo-cliniques et les expériences avaient démontré en effet, une inter-réaction testiculo-pancréatique, les extraits testiculaires ayant une action hypoglycémiante, (ODIO DE GRANDE, CORNIL et PAILLAS). La clinique confirma cette hypothèse et les auteurs pensèrent que ce même effet pharmacologique des hor-

mones sexuelles s'expliquait probablement par leur noyau chimique commun.

L'hormone mâle augmente l'activité hypoglycémiante de l'insuline, à condition d'être injectée quelques heures avant cette dernière. Les auteurs expliquent ce délai en invoquant la diffusion lente de l'hormone mâle quand elle est injectée en solution huileuse, et ils ont remarqué que les effets sont surtout nets chez les gens âgés, et se manifestent trois jours après l'injection et disparaissent quatre à douze jours après la cessation des injections. Pour RATHERY, il y aurait double action : en plus de l'activité hypoglycémiante propre à l'hormone mâle chez l'animal dépancraté, il y aurait une action de renforcement de l'insuline chez les animaux normaux et dépancratés.

Il semble admis que la sécrétion hormonale du testicule agisse comme une substance hypoglycémiante propre et comme un agent renforçateur de l'hormone hypoglycémiante du pancréas. Et ce n'est pas dans une hypersécrétion insulienne qu'il faut rechercher l'action de l'hormone mâle, comme l'ont dit RATHERY et TURIAF, en démontrant que la castration du chien mâle entraîne une hyperplasie des îlots de Langerhans et que la testostérone aux doses utilisées ne modifie pas l'aspect du pancréas endocrine. Aussi, pour expliquer cette action de l'hormone mâle, trois hypothèses ont-elles été mises en avant.

a) On sait que l'hormone mâle freine l'activité de l'hypophyse dans ses sécrétions hormonales. Or, parmi

ces sécrétions, on reconnaît une hormone diabétogène qui s'oppose normalement à l'action de l'insuline. L'hormone mâle agirait peut-être par freination de la sécrétion d'hormone diabétogène et faciliterait ainsi l'activité hypoglycémiante de l'insuline.

b) On a prouvé (KOCHAKIAN, KENYON) que l'administration d'hormone mâle provoque une rétention azotée et une baisse de taux des différents azotes sanguins et urinaires. Elle aurait peut-être une action sur le métabolisme des protides, la rétention azotée empêchant la transformation en glucides.

c) On pourrait également songer à des modifications in situ de la glycogène musculaire sous l'influence de l'hormone mâle.

Quoiqu'il en soit, du résultat de nos recherches, il ne semble pas que l'on doive reconnaître à l'hormone mâle une action certaine et constante sur la glycémie des diabétiques.

5. — Hormone mâle et surrénale.

Expérimentalement CRAMER et HORNING ont démontré en 1937 la relation qui existe entre les glandes génitales mâles et les surrénales. La castration entraîne chez une souris adulte mâle une diminution de la zone médullaire adrénalinogène, en même temps qu'apparaît une couronne de tissu, intermédiaire entre la médullaire et la corticale, appelée zone X et qui n'existe pas dans la surrénale de la souris mâle.

Chez la femelle adulte, elle disparaît petit à petit à mesure que vieillit l'animal et ceci indiquerait qu'il y a une augmentation progressive de la sécrétion d'hormone mâle chez la femelle au fur et à mesure qu'elle vieillit.

Quand on injecte de la testostérone à des souris mâles castrées, le volume de la médullaire augmente, la zone X disparaît et la surrénale retrouve l'aspect qu'elle présente chez la souris adulte mâle normale. On a les mêmes résultats en injectant de la testostérone à une souris femelle jeune, chez laquelle cette zone est presque toujours nette; également pour une femelle castrée. Une injection de testostérone fait disparaître rapidement cette zone X avec augmentation de la zone médullaire. Il y a donc relation étroite entre la surrénale et l'hormone mâle. En l'absence de cette dernière, le nombre des cellules chargées d'adrénaline et prêtes à l'activité fonctionnelle adrénalino sécrétoire se trouve fortement diminué. La zone X qui apparaît après la castration consiste principalement en des cellules médullaires provisoirement privées de leur pouvoir adrénalino-sécrétoire, car ces cellules médullaires sont rendues visibles, grâce aux granulations éosinophiles, en examinant une surrénale de souris castrée après fixation dans de la vapeur d'osmium.

MARAMON, comme nous l'avons dit dans un des chapitres précédents, eut l'idée d'employer dans le traitement de l'insuffisance surrénale chez l'un et l'autre sexe, l'hormone testiculaire, soit associée à l'hormone

corticale, soit seule. Et en effet, après extirpation de l'une des surrénales chez une femme, l'excès de l'hormone masculine dans l'urine disparaissait. Il est donc indéniable pense-t-il que « l'hormone mâle peut être sécrétée par l'écorce surrénale qui élaborerait une hormone semblable à l'hormone testiculaire ou peut-être l'hormone testiculaire elle-même ».

6. — Hormone mâle et troubles sexuels.

Signalons enfin l'action inconstante de l'hormone mâle sur les troubles neuro-végétatifs d'origine sexuelle. On l'a expérimenté également contre les phénomènes d'excitation psychique liés à l'abstinence sexuelle ou à l'hypergénéralisme. Dans tous les cas, les patientes ont ressenti un grand soulagement de la médication et elles ont eu souvent une augmentation nette de leur activité.

On fut moins heureux contre la frigidité dont les causes, pareilles à celles de l'impuissance masculine sont loin d'être principalement endocriniennes.

On sait que l'harmonie sexuelle est une chose assez rare, qu'un grand nombre de femmes sont frigides et que plusieurs facteurs, biologiques, psychiques ou sentimentaux sont en cause. Il semble que pour une femme dépourvue de sens et de désirs génitaux, l'administration d'hormone mâle ait une action efficace, mais qu'elle soit sans action chez une femme qui se plaint de ne pas ressentir de sensations génitales au cours de l'acte sexuel.

7. — Hormone mâle et métabolisme général.

Non seulement, l'hormone mâle agit sur le métabolisme du sucre mais encore sur celui des protides.

KOCHAKIAN, le premier, a montré que chez le chien castré, l'hormone mâle provoque une rétention azotée avec diminution de l'azote urinaire; le métabolisme basal et le quotient respiratoire restant inchangés KENYON a trouvé une diminution de l'azote urinaire, une diminution du taux de l'urée, une diminution de la créatinurie, une augmentation faible mais notable du métabolisme basal avec des variations légères des azotes sanguins. Pour CAROLI, l'administration de l'hormone mâle fait baisser l'urée sanguine, l'azote polypeptidique, l'azote uréïque, et l'azote résiduel. Selon STEINACH, il y a des variations de la créatinurie chez les insuffisants testiculaires, car l'homme normal n'en élimine pas. La créatine est un produit de désassimilation azotée endogène; or, chez les femmes castrées il y a apparition de créatinurie. Il s'ensuit donc que la fonction sexuelle exerce une influence sur le métabolisme des substances azotées et en particulier sur les cellules intéressant la vie du muscle. L'administration d'hormone mâle à des sujets éliminant de la créatine fait disparaître la créatinurie. On sait que sous l'influence d'un traitement par l'hormone mâle, les malades augmentent de poids en même temps qu'ils sont tonifiés et que leur indice musculaire s'améliore; il paraît difficile de mettre cette augmentation sur le compte soit des tissus graisseux,

soit d'une rétention en eau aboutissant à l'œdème. Selon toute probabilité, l'hormone mâle modifierait le métabolisme des substances protéiques dans le sens d'une meilleure utilisation de l'azote par les tissus.

Ces travaux sont plus expérimentaux que cliniques. Cependant quelques auteurs prétendent que l'hormone mâle a bien chez la femme une influence heureuse sur le métabolisme général. Chez deux malades hypertendues, pourtant bien réglées, DE GENNES et ROGÉ ont obtenu une baisse très nette et très rapide de la tension artérielle et la disparition complète de tous les troubles fonctionnels concomitants.

C) TROISIEME CHAPITRE

LA PRATIQUE DE LA THERAPEUTIQUE PAR LES SELS DE TESTOSTERONE CHEZ LA FEMME

Les observations que nous avons recueillies dans nos lectures et surtout dans le service de notre Maître, le professeur CHIRAY, nous donnent le droit de penser que les sels de testostérone ont de nombreux titres désormais à figurer en bonne place dans la thérapeutique d'un grand nombre de troubles fonctionnels, gynécologiques ou non, de la femme. Il reste à préciser leurs indications et leur mode d'emploi.

A. — Indications.

Les observations qui précèdent nous enseignent que les sels de testostérone ont des indications formelles contre le syndrome d'hyperfolliculinie et des indications accessoires contre d'autres manifestations.

1) LES SELS DE TESTOSTÉRONE CONTRE LE SYNDROME D'HYPERFOLLICULINIE.

On sait à présent que bon nombre de malades ont

été traitées à tort pour une insuffisance ovarienne, ont reçu des injections de folliculine et ont vu leurs troubles s'exagérer. Il a fallu pénétrer davantage le mécanisme des troubles endocriniens, ces jeunes femmes ne souffraient pas d'une carence hormonale. Elles souffraient d'un excès. Pour éviter de retomber dans les mêmes erreurs, il importe donc de connaître exactement les caractères à quoi l'on peut reconnaître le syndrome hyperfolliculinique. Cette exigence est même d'autant plus impérieuse que, plus les observations s'accumulent et plus on s'aperçoit de l'extrême fréquence du syndrome ainsi que sa répétition assez commune pendant le cours de la vie génitale, voire même à la ménopause.

Il s'agit de femmes en général nerveuses, irritables, émotives et dont les troubles s'exagèrent vers le 14^e jour après le premier jour des règles précédentes ou le 10^e jour après leur dernier jour. Le paroxysme dure 4 jours environ. La malade pendant ce temps est plus nerveuse, perd quelquefois le sommeil, a des sensations vagues mais lancinantes de malaises multiples, elle étouffe, se sent à l'étroit dans ses vêtements et parfois comme une malade de DE GENNES, présente de tels œdèmes qu'on serait tenté de les qualifier de rénaux et de les traiter, sans aucun succès d'ailleurs, par un régime déchloruré. Sur ce fond de tableau agité, des signes précis font leur apparition. Ce qui domine la scène clinique, c'est en effet la congestion mammaire, utérine, ovarienne. Les seins sont lourds, augmentés de volume, sensibles, douloureux à la pression, souvent même ils demeurent gon-

flés jusqu'aux règles suivantes. Pendant ce paroxysme, on observe quelquefois des pertes glaireuses qui durent 48 heures. Plus constamment, le ventre est gros, ballonné, et la palpation permet de localiser une douleur ovarienne très précise.

Ce tableau s'amende spontanément, pour disparaître avec la même intensité à l'approche immédiate des règles qui suivent. Celles-ci suivent généralement à une date normale mais aucune loi ne peut être formulée sur ce point. Nous connaissons beaucoup de malades chez qui elles surviennent constamment en avance de quelques jours, parfois toutes les trois semaines, surtout si la femme est à un âge proche de la ménopause. Inversement, il arrive qu'elles retardent d'une semaine ou deux leur venue. Les règles sont souvent très abondantes et très prolongées, durant par exemple 8 à 10 jours, sans rémission vraie, mais sur ce point aussi toute schématisation est interdite, car il est très important de savoir que l'hyperfolliculinie se cache très fréquemment sous le masque de l'hypoménorrhée, voire même d'une aménorrhée presque complète. Rappelons que nous avons traité avec succès par des sels de testostérone des femmes dont les règles, accompagnées il est vrai des autres signes du syndrome, duraient tout au plus une demie journée et qui, à la suite de ce traitement, se prolongèrent pendant trois ou quatre jours. Le seul caractère constant que l'hyperfolliculinie confère aux règles, que celles-ci soient fortes ou minimes, longues ou courtes, le seul caractère qui ne fasse pas défaut est la douleur qui recommence avec une inten-

sité généralement très vive dès l'apparition des règles, ne dure quelquefois qu'une journée et frappe avec la même force la région du bas ventre et des seins.

Ce syndrome cesse brusquement, quelquefois après le premier jour des règles, du moins dans ses manifestations douloureuses ou nerveuses, quelquefois le second ou le troisième jour. La malade, même quand les ménorragies se prolongent, retrouve alors son calme, mais l'amélioration ne sera qu'une trêve : les troubles reparaitront 14 jours plus tard.

Tel est le syndrome hyperfolliculinique schématique dont le diagnostic est relativement facile à faire et même s'impose si l'on a soin de noter avec précision les dates du début et de la fin des manifestations. Faute de ce test très net, on risque de confondre ces troubles avec ceux que provoque une insuffisance lutéinique ou une insuffisance ovarienne réelle. Donc surviennent-ils au moins 10 jours avant la période menstruelle, les signes expriment ce syndrome hyperfolliculinique; apparaissent-ils au contraire entre le 8^e et le 3^e jour, ils traduisent un trouble de la sécrétion du corps jaune ou une insuffisance de l'hormone ovarienne et dans les deux cas, le traitement diffère du tout au tout. C'est dire que malgré quelquefois des similitudes séméiologiques apparentes, le diagnostic sera presque toujours aisé entre l'hyperfolliculinie et les autres troubles endocriniens d'origine ovarienne.

Il sera aisé, disons-nous et jusqu'ici nous n'avons parlé que des symptômes cliniques. Il serait intéressant sans doute de préciser le diagnostic davantage

par le dosage de la folliculine dans le sang et dans l'urine. Cette méthode est réalisable et divers procédés ont été indiqués notamment par TURPAULT qui donne les règles suivantes :

Les urines sont toujours recueillies exclusivement le matin au réveil et à jeun, en évitant l'absorption de médicaments les 4 jours précédents, les changements dans la façon de vivre de la malade, et autant que possible les rapports sexuels dans les 24 heures qui précèdent. L'examen est pratiqué sur les urines 16 jours avant le début des règles; et cependant nous n'en tenons pas compte si les règles suivantes sont survenues plus de 16 jours après avoir recueilli les urines, ou au contraire, si elles sont survenues moins de 12 jours après avoir recueilli l'urine. Pour les mêmes raisons, le sang est prélevé le matin à jeun dans les mêmes conditions, mais 2 jours avant la date présumée des règles et nous ne tenons pas compte de ce résultat si les règles arrivent plus de 5 jours après avoir recueilli le sang.

De cette façon, nous avons le maximum de chances de connaître la plus grande quantité de folliculine contenue dans le sang et l'urine au cours du mois. Cela ne nous empêche pas, bien entendu dans quelques cas de prélever sang et urines tous les jours au cours d'un cycle, et même chez deux malades nous avons fait faire des prélèvements pendant 12 heures de suite, toutes les deux heures.

Quand on fait beaucoup de dosages, qu'on les a fait faire par les mêmes personnes sur les animaux du même élevage et que l'on procède avec méthode, on

finir par attacher une certaine valeur à ces dosages; cela peut nous aider à diriger notre thérapeutique et nous a permis d'injecter de fortes doses (4 à 800 mmgrs par mois) de testostérone, ce que nous n'aurions peut-être pas osé faire sans ces dosages.

Des renseignements obtenus par le dosage, on doit considérer qu'il y a une augmentation relative de folliculine dans l'urine dans deux circonstances : lorsqu'il aura décelé un taux de folliculine même modéré à une période où celle-ci n'est pas normalement dosable, c'est-à-dire la veille de la ponte ovulaire et lorsqu'à la phase de folliculinurie et de folliculinie normale, la quantité trouvée dans l'urine sera supérieure à 50 U. R. et lorsque la quantité trouvée à la même époque dans le sang sera de 30 U. R. Ces dosages ont beau reposer sur des méthodes de laboratoires précises, les renseignements qu'ils livrent ne sont pas absolus. Tout d'abord à l'état normal, la folliculine varie dans l'urine et dans le sang suivant l'heure de la journée, les aliments absorbés, le genre de vie, l'altitude, le séjour à la mer, l'activité physique et intellectuelle, les émotions, les rapports sexuels. A l'état pathologique, l'état du foie, du rein, du système vago-sympathique peut entraîner également des oscillations. En outre, les recherches que ces dosages exigent des méthodes longues et compliquées.

On a cru trouver un autre test dans la méthode de l'exploration cyto-hormonale de MORICARD qui consiste à prélever une petite partie de la muqueuse utérine et à se rendre compte de la sorte si l'utérus est

sous l'action de la folliculine, c'est-à-dire s'il y a hyperplasie de l'épithélium glandulaire et absence d'activité sécrétoire; mais sans compter les difficultés qu'il y a à faire accepter une méthode aussi compliquée pour un diagnostic en réalité beaucoup plus simple, il faut savoir que des causes d'erreur peuvent encore venir se glisser. La première, est la complexité de l'interprétation histologique même pour des gens exercés, la seconde est due à une anomalie des récepteurs que signale TURPAULT. L'utérus, dit-il, peut réagir trop facilement à une quantité infime de folliculine ou dans d'autres cas peut-être plus fréquents, il réagit mal à de fortes doses de la même substance.

Avec la majorité des auteurs, avec de GENNES en particulier, nous pensons donc, comme celui-ci l'écrivait dans un article récent, que « c'est sur la clinique qu'il faut se fonder principalement, sur la recrudescence pré-menstruelle des troubles, sur leur aggravation régulière par les injections de folliculine, et sur l'heureux succès de l'épreuve du traitement ».

Mais ce syndrome clinique suffisant au diagnostic, a beau fixer dans son cortège des troubles nerveux et congestifs, les caractères fondamentaux du syndrome hyperfolliculinique, nous savons aujourd'hui et le but de ce travail est de le rappeler par des exemples précis, que l'on commettra désormais une erreur importante si l'on ignore qu'à côté des signes nerveux et de la congestion mammaire, utérine et ovarienne, il existe bien d'autres manifestations d'hyperfolliculinie qui elles, ont une expression viscérale. L'erreur n'aurait pas grande importance quand celles-ci sont dis-

crêtes. Elle est par contre une faute quand celles-ci ont une intensité telle qu'elles relèguent à l'arrière-plan le syndrome hyperfolliculinique classique. Il faut savoir désormais que certains asthmes, certaines poussées congestives chez des tuberculeuses ou des broncheectasiques, certaines éruptions, certaines crises de colite spasmodique, certaines psychoses, pour ne prendre que ces exemples, peuvent, même, quand elles dominent bruyamment la scène, être liées directement à l'hyperfolliculinie et même n'avoir pas d'autres circonstances déclenchantes. Cette notion est d'autant plus importante que, dans de telles éventualités, il y a beaucoup à attendre du traitement hormonal au lieu qu'il n'y a presque rien à obtenir sinon une action passagère, des thérapeutiques destinées à lutter directement contre le trouble viscéral. On ne guérira pas une psychose par l'isolement ou des sédatifs, on ne fera pas disparaître un urticaire par des pommades, on ne supprimera pas définitivement une crise d'asthme par l'adrénaline, on ne tarira pas une hémoptysie par un traitement pulmonaire, au lieu que les thérapeutiques destinées à supprimer l'hyperfolliculinie, c'est-à-dire à neutraliser l'excès de folliculine responsable, auront généralement raison assez vite de ces complications.

On voit l'intérêt de la notion des manifestations viscérales de l'hyperfolliculinie. La conclusion est que chez une femme jeune ou à la ménopause, tout trouble fonctionnel à répétition, tout accident fluxionnaire, exigera la recherche minutieuse du syndrome classique de l'hyperfolliculinie, même et surtout lorsque celui-

ci sera dissimulé à l'arrière-plan. Chez ces malades, il faudra toujours explorer les modalités des phénomènes menstruels et par un interrogatoire serré, s'informer dans un premier temps de l'état des seins et de la qualité des règles et dans un second temps, bien préciser si, lorsqu'ils existent, ces troubles débutent 10 jours avant la période menstruelle ou seulement un peu plus tard. Dans le premier cas, on sera autorisé à parler d'hyperfolliculinie, et on aura le droit de fonder la thérapeutique sur l'hypothèse que les fluxions viscérales sont liées directement aux autres fluxions.

2) LES SELS DE TESTOSTÉRONE EN DEHORS DE L'HYPERFOLLICULINIE.

Nous savons que les sels de testostérone ont été employés avec succès contre des troubles menstruels, par exemple, liés à d'autres déséquilibres endocriniens, mais nous avons dit aussi que contre ces objectifs, leur action n'était pas supérieure à celle de la folliculine. Il serait plus exact d'écrire que la folliculine réussit chez certaines malades et la testostérone chez d'autres. Mais aucun test ne nous permet de préciser à l'avance le sens de la thérapeutique, car jusqu'ici les lois d'action des hormones dans ces circonstances nous ont totalement échappé. Il faut donc se souvenir en pratique que les sels de testostérone peuvent être d'un emploi précieux et l'on ne doit pas hésiter à les utiliser dès que la folliculine aura indiqué empiriquement un échec.

B. — Modes d'emploi.

Avant d'étudier les modes d'emploi des sels de testostérone, il importe de se rappeler que la lutéine a bien souvent une action comparable à la leur. Peut-on donc employer indifféremment le corps jaune ou l'hormone mâle ? Nous ne le croyons pas, car ainsi que nous l'avons dit plus haut, les troubles liés à une disjonction du corps jaune sont plus tardifs que les accidents d'hyperfolliculinie et parce que l'expérience enseigne que, si néanmoins la lutéine agit avec succès sur bien des hyperfolliculinies, comme en font foi des observations nombreuses, il est cependant des cas où elle échoue, alors que les sels de testostérone employés en second lieu ont une rapide et bruyante action.

QUELS SELS DE TESTOSTÉRONNE FAUT-IL EMPLOYER ?

Il existe le propionate de testostérone et l'acétate de testostérone. L'avenir nous dira si l'un des deux est supérieur à l'autre, ou plus exactement, si chacun d'eux n'a pas des indications respectives. Au début de nos essais, il nous a semblé que le propionate s'adressait surtout aux malades à stimuler et à développer, par exemple à l'enfant et à l'homme et l'acétate surtout aux malades dont il fallait supprimer les états congestifs c'est-à-dire en somme aux femmes. Mais aujourd'hui cette distinction nous paraît un peu vaine. Chez la femme, nous avons uti-

lisé très souvent le propionate et contrairement à l'opinion de quelques auteurs, nous n'avons pas noté une diminution d'action par rapport aux sujets que nous avons traités par l'acétate.

Les doses sont de 5, 10 et même 25 mmgrs. En pratique, nous croyons que la dose de 5 mmgrs est presque toujours insuffisante et que la dose de 25 mmgr. n'est à conseiller que lorsque pour des raisons de commodité, i'on ne peut faire plus d'une injection par semaine. En fait, c'est à la dose de 10 mmgr. qu'il faut avoir recours. Les injections sont intramusculaires, elles seront répétées généralement 3 fois par semaine, mais dans les états congestifs graves, par exemple dans les fibromes qui saignent, dans les psychoses, dans les hémoptysies abondantes, il n'y aura inconvénient à faire une et même deux injections chaque jour.

QUAND FAUT-IL COMMENCER LE TRAITEMENT ?

Chez les femmes castrées ou ménopausées, la question n'a pas grande importance. On peut pratiquer les injections dès que l'on constate des troubles fonctionnels et qu'on a l'impression ou la certitude que la testostérone agira mieux que la folliculine. Il en va autrement chez l'hyperfolliculinique. Chez elle, il y aura le plus grand intérêt à respecter, sauf peut-être dans des circonstances spéciales, telles que les fibromes très saignants, la phase qui précède la ponte ovulaire. En pratique, on n'entreprendra le traitement que 12 jours après la fin des règles et on con-

tinuera 3 fois par semaine ou davantage jusqu'à la veille des prochaines. Le rythme sera facile à respecter si les règles surviennent à date fixe; le problème sera plus épineux chez les femmes dont la période menstruelle revient plus souvent, toutes les trois semaines en particulier. Peut-être pourra-t-on alors entreprendre le traitement plus tôt, vers le 5^e ou 6^e jour qui suivra le dernier jour des règles, mais il conviendra dans ce cas de ne commencer les injections que prudemment, en n'en faisant qu'une par exemple la première semaine, si l'on emploie la dose de 25 mmgr.

PENDANT COMBIEN DE TEMPS DEVRA-T-ON POURSUIVRE LE TRAITEMENT ?

La question varie d'une malade à l'autre. Les sels de testostérone entraînent quelquefois en 2 ou 3 mois, une guérison complète ou tout au moins durable autant que nous puissions en juger pour l'instant. Chez d'autres, les troubles que les injections préviennent efficacement tous les mois, reparaissent dès que le propionate ou l'acétate ont été abandonnés pendant un ou deux mois. Chez d'autres enfin, et nous ne croyons pas que la remarque en ait été bien faite jusqu'ici l'hormone mâle injectée plusieurs mois finit, contre toute attente, par donner brusquement des résultats opposés à ceux qu'elle a permis d'obtenir tout d'abord.

OBSERVATIONS

du service de notre Maître le Professeur CHIRAY.

1^{re} observation. — Mlle F..., 17 ans, n'a jamais été réglée régulièrement bien que la formation se soit faite à l'âge de 13 ans. Les règles surviennent tantôt tous les 2 mois, tantôt tous les 4-5 mois et sont toujours très peu abondantes. La malade en outre se plaint constamment de malaises multiples, de points thoraciques, de douleurs abdominales; chétive, elle ne peut se livrer à aucun travail suivi. En vain a-t-elle essayé de nombreuses préparations ovariennes, en vain a-t-on fait sur elle à deux reprises, des séries d'injections de folliculine. Les troubles sont allés en s'accroissant. Nous faisons 2 injections de testostérone deux mois et demi après la fin des dernières règles alors que la malade est dans un état de nervosité et d'affaiblissement assez marqué. Les règles surviennent au bout d'une semaine, durent 4 jours, et les douleurs, la nervosité, les malaises cessent complètement pour ne plus revenir. Nous comptons 12 jours après le dernier jour des règles et nous entreprenons de nouvelles injections systématiques de propionate et d'acétate. La nouvelle période a lieu au bout d'un mois. Nous recommençons le traitement dans les mêmes circonstances et les règles surviennent au bout d'un mois et 20 jours. La période suivante ne survient qu'au bout de 2 mois. Encore une série, deux mois s'écoulent et les règles ne reviennent pas. Nous recourons alors à 3 injections de benzo-gynoestryl et les règles firent presque aussitôt leur apparition. Nous avons dit qu'à l'exception des règles proprement dites, l'amélioration déclenchée par les premières injections avait persisté. Tout s'est passé comme si l'hyperfolliculinie avait été guérie d'emblée par l'hormone mâle, mais que l'administration prolongée de la testostérone avait entraîné une hypofolliculinémie qui fut immédiatement corrigée par quelques injections de benzo-gynoestryl.

2^e observation. — Madame S... traitée en 1936 pour une hystérectomie totale pour un fibrome est suivie régulièrement depuis lors par son médecin qui lui fait tous les mois une injection de benzo-gynoestryl. Pendant un an, elle ne présente aucun malaise. Puis brusquement, on voit survenir au complet le cortège des troubles sympathiques qui suivent si fréquemment la castration non traitée par l'opothérapie. Nous faisons 6 injections de testostérone. Dès la seconde, les troubles disparaissent, mais cette action ne dure que 6 semaines. La malade revient porteuse des mêmes troubles et de nouveau, les sels de testostérone les effacent presque instantanément. Deux mois s'écoulent et les troubles recommencent. L'hormone mâle dont nous recommençons une série ne donne cette fois aucune amélioration. Nous recourons au benzo-gynoestryl et les malaises s'effacent presque aussitôt. La suite de cette observation nous dira s'il faut observer ainsi une sorte de balancement constant de l'administration des thérapeutiques.

3^e observation. — Mlle R..., 32 ans présente une hyperfolliculinie typique avec une aménorrhée presque totale. Les sels de testostérone effacent les troubles nerveux et les douleurs mammaires pré menstruelles. De plus, les règles sont plus longues et plus abondantes. Le traitement est poursuivi régulièrement pendant 6 mois. Les règles finissent par durer 4 jours, puis brusquement une aménorrhée presque complète reparait sans, il est vrai, s'accompagner de congestion mammaire, ni d'aucun des troubles nerveux et psychiques graves qui accompagnaient constamment pour ainsi dire les règles avant l'institution de la testostérone et qui à 2 reprises s'étaient manifestés par des tentatives de suicide. Nous sommes donc en présence désormais d'une dysménorrhée sans hyperfolliculinie. De fait, sous l'influence de l'administration de benzo gynoestryl, les règles reviennent aussi abondantes que les mois précédents alors que l'hormone femelle utilisée à 3 reprises autrefois n'avait permis ni la ramination des fonctions menstruelles, ni la moindre atténuation des phénomènes nerveux et congestifs.

Nous avons cité d'autre part une jeune fille tuberculeuse dont les poussées congestives menstruelles furent supprimées par l'hormone mâle et qui au bout de plusieurs mois, alors que l'amélioration pulmonaire obtenue se maintenait, présentait une amenorrhée presque complète et des troubles nerveux très prononcés. Nous avons dit que quelques injections de folliculine effacèrent rapidement ces manifestations. Si l'on excepte la seconde observation dont l'interprétation paraît assez malaisée, nous croyons que ces malades ont passé rapidement d'un état d'hyperfolliculinie à un état de folliculinie normale et que dans un second temps, la poursuite du traitement les a fait passer du stade de folliculinie normale à un stade d'hypofolliculinie. Le succès tardif de la folliculine semble en apporter la démonstration.

Ces exemples nous enseignent donc qu'il est probablement inutile de poursuivre l'application de l'hormone mâle, au delà de 3 à 4 mois, sauf bien entendu dans le cas où comme nous l'avons dit, les troubles reparaissent quand on a abandonné le traitement. Encore faut-il bien préciser si ces troubles nouveaux sont bien comme les premiers, liés à l'hyperfolliculinie, ou s'ils ne sont pas comme chez nos deux malades, la traduction d'un état, brutalement réalisé, d'hypofolliculinie. En pratique nous croyons donc qu'il est sage d'abandonner le traitement au bout de 4 à 5 mois chez les femmes dont les troubles paraissent définitivement abolis et de ne le reprendre que lorsqu'au bout de plusieurs semaines, on constate à nouveau aux dates

précises que nous avons dites, des signes cliniques vrais d'hyperfolliculinie.

C. — Accidents.

Les risques de la thérapeutique par l'hormone mâle paraissent minimes, bien qu'une réserve s'impose toujours quand on considère l'avenir. Il est vrai qu'expérimentalement, la testostérone ne semble pas avoir provoqué les tumeurs que la folliculine a fait apparaître. Nous pensons donc que nous ne devons pas nourrir à son égard de grandes craintes.

Les injections de testostérone ne sont pas douloureuses.

Signalons que Guy LAROCHE par prudence, évite l'usage de l'hormone mâle chez les femmes approchant de la cinquantaine, pour ne pas favoriser une tendance spontanée à l'hirsutisme, ainsi que chez les femmes très jeunes dont la morphologie pourrait être trop malléable. Certains auteurs prétendent du reste que l'atrophie vaginale est une contre-indication formelle de l'hormone mâle, à vrai dire la seule. En fait, les seuls inconvénients de l'hormone mâle sont ceux qui résultent d'une indication mauvaise ou d'une administration trop prolongée du traitement. Une indication mauvaise : l'administration d'hormone mâle à une hypofolliculinie provoque immédiatement des troubles nerveux et fonctionnels multiples. Au début de nos essais, une malade à la ménopause, atteinte

de troubles nerveux et psychiques assez impressionnants nous avait paru relever de la méthode. Il est vrai que nous ignorions à cette époque les dates et les caractères précis du syndrome tels que nous les avons rapportés plus haut. Toujours est-il que cette femme, 6 heures après une injection de 10 mgr. de testostérone nous appelle pour des douleurs généralisées, une température à 39 et des vomissements. Ces malaises ne reparurent jamais lorsque par la suite nous avons eu recours chaque mois sur elle à une injection de 25 mgr. de benzo gynoestryl qui exerçait sur les phénomènes sympathiques de sa ménopause une influence des plus appréciables.

L'administration trop prolongée du traitement : les observations que nous avons rapportées en dernier lieu précisent cet inconvénient qui s'identifie en fait à l'inconvénient d'une indication mal posée. L'excès d'hormone mâle aboutit à la longue à des troubles des règles qui peuvent aller jusqu'à l'aménorrhée alors même que celle-ci avait été corrigée tout d'abord par la testostérone et qui sont aussi, jusqu'au retour des phénomènes nerveux et congestifs, liés eux à l'hypofolliculinie.

On voit combien il est difficile de maintenir dans un équilibre permanent la sécrétion endocrine de l'ovaire et combien il est aisé de transformer en une insuffisance, un excès de folliculine à travers l'organisme. Est-ce vraiment le reste d'un excès de folliculine ? N'est-ce pas simplement un excès de testostérone ? L'hormone mâle, nous le savons existe norma-

lement chez la femme, de même que la folliculine existe normalement chez l'homme. On ne peut donc dire que l'une soit une hormone exclusivement mâle, et l'autre une hormone exclusivement femelle. Constamment ces deux substances chez l'homme et chez la femme établissent entre elles des relations réciproques dont les termes précis sont ceux de l'équilibre normal, mais que malheureusement nous sommes encore incapables de strictement évaluer. A tout le moins, il est déjà très heureux de pouvoir neutraliser par la substance antagoniste, les troubles qui résultent d'une anomalie de la sécrétion opposée. Nous avons désormais des armes pour lutter contre les troubles endocriniens de l'ovaire et les troubles viscéraux que ceux-ci provoquent en un point quelconque de l'organisme en général. Ces armes sont déjà dans bien des circonstances d'une efficacité plus que remarquable. A leur intérêt pratique, elles ont ajouté l'intérêt théorique de nous faire comprendre ce que personne n'avait deviné jusqu'ici : un trouble fonctionnel identique peut avoir chez deux femmes un point de départ hormonal strictement opposé. L'avenir nous réservera sans doute de nouvelles et fécondes surprises. Nous nous sommes efforcés d'indiquer une des voies vers lesquelles il montrera bientôt, la répercussion précise des troubles ovariens sur l'équilibre organique général et la possibilité également précise d'améliorer, sinon de guérir, par des hormones des maladies qui leur sont apparemment étrangères.

CONCLUSIONS

1° L'hormone mâle ou testostérone, une des dernières venues des substances hormonales n'a pas seulement livré à la thérapeutique des armes nouvelles d'une efficacité souvent très remarquable et presque toujours inoffensive. Elle a donné à la clinique un procédé d'investigation précieuse qui nous permet de dissocier dans des syndromes précis et distincts un assez grand nombre de troubles englobés jusqu'ici « en vrac » dans des états endocriniens.

2° Les services qu'elle rend à la clinique ne se vérifient pas seulement chez l'enfant, l'homme adulte et le vieillard. Ils apparaissent avec clarté principalement chez la femme où la testostérone nous a permis, ce que personne auparavant n'avait eu l'idée d'entrevoir, la dislocation des troubles ovariens fonctionnels en syndromes qui s'opposent et qui portent le nom, l'un de syndrome hyperfolliculinique ou insuffisance ovarienne des classiques et l'autre aussi important, plus fréquent peut-être, le syndrome hypofolliculinique.

3° Ce syndrome d'hyperfolliculinie apparaît à l'état pur chez les femmes qui ne présentent en dehors des troubles ovariens, aucune manifestation pathologique sérieuse. Ses caractères fondamentaux sont dans ce

premier cas sa date d'apparition, le 14^e jour qui suit le premier jour des règles précédentes, la congestion mammaire pré-menstruelle, les règles douloureuses, tantôt très abondantes et prolongées, tantôt presque nulles. Ajoutons son effacement immédiat quand on recourt à la testostérone.

4° Les femmes qui présentent une affection viscérale chronique voient souvent leurs troubles s'accroître de façon cyclique et depuis longtemps, l'on a parlé de l'influence des règles sur les asthmatiques ou les tuberculeuses par exemple. La pratique de la testostérone nous a montré que ce paroxysme disparaissait très souvent lorsque la maladie envisagée, et même quand cette maladie dissimulait sous ses symptômes bruyants les signes classiques plus discrets de l'hyperfolliculinie, l'on entreprenait suivant des règles précises un traitement systématique par des injections de testostérone. Il apparaît donc qu'en dehors des troubles utéro-ovariens, mammaires, sympathiques, qui constituent les signes fondamentaux du syndrome, un grand nombre de manifestations diverses quant aux organes et quant aux circonstances, peuvent être considérées comme des exacerbations ou des poussées fluxionnaires directement en rapport avec l'hyperfolliculinie. On peut donc décrire des complications viscérales de l'hyperfolliculinie et l'exemple d'observations recueillies chez des tuberculeuses, des asthmatiques ou des psychiques nous a permis d'illustrer personnellement cette description.

5° La testostérone exerce en dehors du syndrome d'hyperfolliculinie une action favorable, parfois très bruyante sur d'autres troubles endocriniens, que ceux-ci soient d'origine hypophysaire, mammaire ou surrénale, mais son action est alors moins constatée que celle qu'elle exerce contre le syndrome d'hyperfolliculinie typique ou dissimulé.

6° Il existe donc chez la femme des indications formelles et des indications accessoires du traitement par les sels de testostérone. Les premières sont représentées par les états d'hyperfolliculinie, les secondes par ces autres troubles endocriniens.

7° Les sels de testostérone ont dans leur application des règles chronologiques et posologiques précises. Si l'on respecte ces règles, on évite les accidents de la thérapeutique, qui du reste ne sont pas redoutables et sont en pratique résumés par l'hypofolliculinie qu'un traitement prolongé trop longtemps parvient quelquefois à déclencher.

Vu : Le Président de Thèse,
CHIRAY.

Vu : Le Doyen,
M. TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- AUDIT. — Réflexions sur un cas de mastopathie traité par la testostérone. *C. R. soc. gyn.*, n° 1, Janvier 1938.
- Considérations sur la pathogénie et le traitement médical des hyperplasies mammaires et des galactorrhées. *Soc. Fr. de Gyn.*, N° 3, Mars 1939, p. 141.
- AZERAD. — Hormone sexuelle mâle. *Progrès médical*, 20 mars 1937.
- Hormone sexuelle mâle et ses applications en thérapeutique. *Bull. Gén. Thérap.*, n° 4, 1937.
- L'hormone mâle et ses applications thérapeutiques. *Revue Médicale française*, N° 2, Février 1939, p. 109.
- BARBOSA QUENTAL. — Recherches de l'hormone sexuelle femelle chez l'homme normal et chez l'homme castré. *Dtsch. Med. Wschr.*, N° 42, 15 oct. 37, p. 1385.
- BAUER. — Travaux cliniques sur le propionate de testostérone. *Wiener Medizinisch Woch.*, 87, 56, 1937.
- Insuffisance surrénale et hypophyse sur régulation de P. A. et sur transformation des caractères sexuels chez l'homme. *Arch. int. Méd. exp.*, 9, p. 395, Mars 1935, *Klin. Wschr.*, 14, p. 361, Mars 1935.
- BARUK. — De quelques psychoses endocriniennes. *Progrès médical*, 29 octobre 1938.
- BEAUNE. — Dosage biologique de l'hormone mâle sur la bouvière. *Bull. des séances pharmacologiques*, Avril 35.
- BEAUNE et FALK. — Action de l'hormone mâle sur les caractères du triton crete (test d'identification de l'hormone mâle). *Soc. biologie*, 20 juin 1936.
- BECLÈRE. — Bases cliniques et physiologiques des hémorragies utérines fonctionnelles par trouble hormonal ovarien. *Soc. gyn. et obst., Paris*, N° 6, Juin 38, page 405.

- BENDA et MOLLARD. — Les poussées fluxionnaires au cours de la tuberculose pulmonaire. *Presse Médicale*, N° 37, 7 mai 1938.
- BENDER. — Premiers essais de traitement des congestions mammaires douloureuses pré menstruelles par le propionate de testostérone. *C. R. soc. Fr. de gyn.*, n° 7, Nov. 1937.
- BIZE. — Folliculine, testostérone, hormone gonadotrope en thérapeutique pubertaire. *Bull. médical*, 27 nov. 37.
- BLATT. — Prostat hypertrophie und. constitution. *Z. urol.* par les injections de testostérone chez les jeunes garçons. *Bull. soc. de pédiatrie*, n° 1, Janvier 1937.
- BLATT. — Prostate hypertrophie und. constitution. *Z. urol. chir.*, 20, 1926, p. 275.
- BLÉRIOT. — Traitement de l'ectopie testiculaire et de l'insuffisance des glandes génitales chez l'enfant par le propionate de testostérone. *Conc. méd.*, 11, 13 mars 38.
- BULLICARD RANSIA. — Action de l'hormone mâle sur les glandes préputiales.
- BUTENANDT. — Ueber die chemische Untersuchung der Sexual hormone. *Zestschr. f. Angew chim.*, 1931, 44, 905. .
—— Biochemistry of the sterol group. *Soc. of. chemical industry*. Octobre, 2 nov., 6 and., Déc. 11, 1936.
- BUTENANDT et HANISCH. — Ueber die Umwandlung des Dehydroandrosterone in Δ^4 androsten ol (17) on (3) (Testosterons) ein Weg zur darstillung des testosterons aus Cholesterin. *Ber. der deutsh., chem. Gessellsch.*, 1935, 68, p. 1859.
- CALLOW. — The prolongation of the physiological activity of androsterone by esterification. *Journ. of. physiol.*, 1936, p. 49.
- CALLOW et DEANESLY. — Activité biologique des dérivés de l'hormone mâle. *The lancet*, 13 j. 1935, p. 76.
- CARMICHAEL KENYON. — Eunuchoïdisme. *J. A. M. A.*, vol. 111, n° 22, 26 nov. 38, p. 2046.
- CAROLI et GIRARD. — Hyperpolypeptidémie et syndrome thyro testiculaire. Action du propionate de testostérone. *Bull. soc. méd. hôp. Paris*, n° 6, 21 février 1938.

- CARY. — Hormones mâles dans hypertrophie prostatique. *J. A. M. A.*, N° 5, Juillet 38, p. 480.
- CHAMPY. — Sexualité et hormones. *Paris Doin* 1924.
- A propos du minimum efficace dans l'action morphogène des glandes génitales. *C. R. soc. biol.*, Tome 93, 1925, page 327.
- Sur relations entre hormone et le variant sexuel chez les coqs. *C. R. soc. biol.*, Tome 97, 1927, p. 531.
- Caractères ambosexuels. *Bull. soc. sex.*, n° 1, 1932.
- Caractères inhibés chez les mâles. *Bull. soc. sex.*, n° 5, 1933.
- Hormones mâles. *Annales de thérap. et biol.*, 15 janv., 1934.
- Action chalonique de l'hormone mâle. *C. R. Soc. biol.*, T. 122, page 631, 1936.
- L'origine endocrinienne et le traitement endocrinien de l'hypertrophie prostatique.
- Quelques notions sur mécanisme de l'hypertrophie prostatique. *Bull. Acad. méd.*, n° 5, 2 février 1937, p. 151.
- CHAMPY et COUJARD. — *C. R. soc. biol.*, T. 125, p. 632, 1937.
- CHAMPY HEITZ-BOYER et COUJARD. — *Bull. Acad. Med. Paris*, t. 118, p. 93, 1937.
- Mécanisme de l'action des hormones mâles sur l'hypertrophie prostatique. *Presse Méd.*, n° 56, 13 juil. 38, p. 1097.
- CHAMPY et KRISTCH. — Etude histologique de crête de gallinacés et de ses variations sous l'influence des facteurs sexuels. *Arch. morph. gén. exp.*, n° 25, 1926.
- CHEVASSU. — Ce que l'on peut attendre de l'opération dite « de Steinach » dans l'hypertrophie prostatique. *L'orientation Médicale*, Octobre 34, p. 1.
- CHIRAY et MOLLARD. — Les sels de testostérone dans le traitement des poussées menstruelles chez les tuberculeuses pulmonaires. *Presse Méd.*, n° 36, 6 mai 1939, page 681.
- CODET. — Troubles psychopathiques de la castration féminine. *Annales médico-chirurgicales*, n° 4, Avril 1937.
- COMINELLI, GUARIGLIA. — Travaux cliniques sur le propio-

- nate de testostérone. *Brit. Méd. Journal*, n° 4009, p. 70, 6 nov. 1937.
- Concil on pharmacy and chemistry. — The nomenclature of male hormones. *J. Amer. Méd.*, T. 107, p. 210, 1936.
- CORNIL, VAILLAS. — L'épreuve de l'hypoglycémie provoquée par injection d'extrait testiculaire. *Paris Médical*, n° 17, Avril 1938, p. 345.
- CORVINI. — Il propionato di testosterone nella cura dell' eper-trofia prostatica. *Gazetta cliniche*, n° 50, Avril 37, XVI.
- COTTE, NOEL. — Action de l'acétate de testostérone sur le cycle et le tractus génital et mammaire de la lapine femelle.
- COTTE, MARTIN, MANKIEWICZ. — Recherches sur l'action du propionate de testostérone sur le tractus génital de la lapine. *Gynécol.*, Oct. 1937, p. 561.
- COURRIER, COHEN SOLAL. — Sur les rapports des hormones mâle et femelle : testostérone et folliculine. Etude quantitative de leur antagonisme. *C. R. soc. biol.*, 1937, n° 10.
- COURRIER, GROS. — Influence du propionate de testostérone sur l'utérus.
- CRAMER et HORNING. — Sur les relations entre la glande génitale mâle et la surrénale. *The Lancet*, 1937, p. 1330.
- CUNÉO. — Origine endocrine de l'hypertrophie de la prostate. *Bull. Acad. Méd. Paris*, T. 116, déc. 1936, p. 434. *Progrès Médical*, Déc. 1936, p. 1982.
- — Nature et origine de l'hypertrophie prostatique. *Bull. soc. Méd. Paris*, Déc. 38, n° 17, p. 723.
- CUNÉO et JOMAIN. — Traitement de l'hypertrophie prostatique par l'extrait testiculaire total.
- DARGET et FOUCAULT. — De la conduite à tenir en présence de l'impuissance sexuelle chez l'homme. *Actualité médico-chirurgicale*, n° 8, Nov. 38, p. 270.
- DAVID, DINGEMANS, FREUD et LAQUEUR. — Ueber Kristallinische mannlicher Hormon auss Hoden (Testosteron) nüksamer als auss Harn oder auss cholesterin bereitetes Androsteron. *Z. f. physio chim.*, 233, 1935, p. 281.
- DEANESLY et PARKES. — Hormones and the question of accessory substances. *The Lancet*, t. 230, 1936, p. 837.

- On male hormon and the question of accessory substances. *The Lancet* Ap. 11, 1936, vol. XV.
- Testostérone. *Brit. Med. Journ.*, 14 mars 36, p. 527.
- DE BERMINGHAM. — La testostérone, hormone dynamogénique. *Journal de méd. et chir. prat.*, 10 mai 1939, p. 251.
- DERECQ. — Propionate de testostérone, modificateur du terrain hormonal. *Journ. méd. Paris*, n° 28, 15 juil. 37.
- DESAUX. — Les réactions cutanées satellites du syndrome clinique d'hyperfolliculinémie. *Bruxelles Méd.*, 19 mars 1939, page 622.
- DESMAREST. — Traitement des mastopathies par l'acétate de testostérone. *Presse Méd.*, n° 42, 26 mai 1937.
- Traitement des mastopathies par la testostérone. *Semaine des hôp. de Paris*, 1^{er} juin 38, n° 11.
- DESMAREST et CAPITAIN. — Mastopathie et acétate de testostérone. *Presse Méd.*, n° 60, 28 juillet 37.
- Mastopathies, troubles menstruels et troubles de la ménopause traités par la testostérone. *Presse Méd.*, n° 11, 5 février 1938.
- DINGEMANS. — Hormone mâle dans l'urine des mâles et des femelles. *J. A. M. A.*, n° 11, 11 sept. 37, p. 913.
- DOSSOT. — Hormonothérapie dans l'adénome prostatique. *Presse Médicale*, n° 54, 7 juillet 37.
- DOUAY. — Quelques applications du propionate de testostérone en gynécologie. *C. R. soc. franç. gyn.*, n° 4, Avril 38, p. 165.
- Gynécologie.
- DOWLING. — Travaux cliniques sur le propionate de testostérone. *Brit. Méd. Journal*, p. 97, 8 janvier 38.
- DREYFUS-SÉE. — Aperçus physiologiques sur la puberté féminine. *La clinique*, Oct. 38, p. 230.
- FINOT. — Le traitement médical de l'hypertrophie prostatique.
- Foss. — Propionate de testostérone en clinique. *The Lancet*, 4 décembre 1937.
- Percutaneous absorption of male hormon. *The Lancet*, 3 décembre 1938, p. 1284.
- FREUD. — Ueber die männlich Geschlechtermerkmale, der

- Leghorhünes besonders über denn Kann als Grundlage eines Testobyktes für die Eichung des männlichen Hormons. *Pflugers Arch.*, 228, 1931, p. 1.
- FREUD, JONGH et LAQUEUR. — Action inhibitrice des glandes génitales *Pflugers. Arch.*, t. 225, p. 742, 1930.
- FREUD, FRÉMERY et LAQUEUR. — Eichung des männlichen Hormons mit Hilfe der Kammwachstumsreaktion *Pflugers. Arch.* 229, 1932, p. 762.
- FREUD, DINGEMANSE et POLAK. — *Acta Brevia Neerl.*, 5, 1935, p. 179.
- FUNK, HANAR et LEGWA. — The male hormone. *Proceeding soc. exp. biol. and med.*, 26, 1928, p. 325 et *Amer. Journ. of. physiol.*, 92, 1930, p. 440.
- GALLAGHER et KOCH, — The quantitative assay for the testicular hormone by the comgranth reaction. *Journal of Pharmacy and exp.*, T. 40, 1930, p. 327.
- DE GENNES. — Le syndrome d'hyperfolliculinémie. *Journal Méd. et Chir. prat.*, 10 mai 1939, page 241.
- DE GENNES et ROGÉ. — L'hormone mâle, indications thérapeutiques et résultats. *Gaz. Méd. de France*, n° 16, 15 oct. 37.
- L'hormone mâle. *Annales de thérapie biologique*, Avril 1938.
- Praticiens de campagne, n° 5, Mai 38, p. 60.
- GILBERT DREYFUS. — Modes d'emploi et posologie de l'hormone mâle.
- De l'insuffisance ovarienne à l'hyper-folliculinémie. *Le Monde médical*, 15 mai 1937, page 676.
- Ménopause et traitement hormonal. *Presse Médicale*, n° 3, 11 janvier 1939, p. 51.
- GLASER et HAEMPEL. — Aspect hormonal d'une tumeur masculinisante de l'ovaire. *Klin. Wschr.*, n° 14, 12 juin 37, p. 858.
- GLEY. — Loi d'action de l'hormone mâle de l'urine. *C. R. soc. biologie*, n° 119, 1935, p. 921.
- GLEY et DELOR. — Sur le mécanisme de l'antagonisme entre la testostérone et la folliculine. *C. R. soc. biol.*, n° 14, 1937, p. 52.
- GOLDSCHMIDT et STUBER. — Action du perandren-propionate

- de testostérone synthétique sur les testicules et les caractères sexuels secondaires des rats mâles impubères. *Klin. Woch.*, n° 28, 10 juillet 37, p. 998.
- GOVERNEUR et MOTZ. — Indications thérapeutiques des adénomes de la prostate. *Journal de Méd. et chirurgie prat.*, 9^e cahier, 10 mai 37.
- GREENE. — Effet du propionate de testostérone sur la tension artérielle. *The Lancet*, 9 juillet 38, p. 79.
- HAMBURGER et COURTIN. — Syndromes psychique et infundibulaire par hyperfolliculinie. *Presse Méd.*, n° 27, 5 avril 1939, page 501.
- HAMILTON. — Traitement de l'hypoplasie génitale par l'hormone mâle synthétique. *Endocrinology*, Sept. 1937, p. 649.
- Production d'érection par substance hormonale mâle. *Endocrinology* n° 6, Nov. 1937, p. 744.
- Traitement de l'insuffisance de développement génital par l'acétate et le propionate de testostérone.
- HAMILTON, HESLIN, GILBERT. — Traitement de l'adénome prostatique par l'hormone mâle synthétique. *Journal of urol.*, T. 37, 1937, p. 725.
- H. M... — L'hypertrophie de la prostate a-t-elle une origine endocrinienne ? *Journal des Méd. et de chirurg. pratiques*, n° 9, 10 mai 37.
- HIRTZ. — Indications thérapeutiques du propionate de testostérone chez les garçons impubères. *Gaz. Méd. de France*, tome 45, num. 18, 15 nov. 38, p. 1013.
- HORST (Van der). — Travaux cliniques sur le propionate de testostérone. *Neiderl. Tijdschr. Geneesk.*, 18 déc. 1937.
- JEANNENEY. — Quelques dangers de l'opothérapie mal conduite. *Gaz. méd. du languedoc méditerranéen et de l'Afrique du Nord*, n° 5, 1938.
- JEANNENEY et HIRTZ. — Formulaire endocrinologique du Praticien, 1936.
- JOLTRAIN. — Action de l'hormone mâle sur l'hypertrophie de la prostate et les spasmes artériels. *Bull. soc. méd. Paris*, 9 déc. 38, n° 17, p. 741.

- KENYON et KOCH. — Effets du propionate de testostérone chez eunuchoides. *Proc. soc. exp. his.*, 1938, p. 683.
- KLEIN et PARKES. — The progesterone like action of testosterone and certain related compounds.
- KOCH. — De l'effet de l'hormone mâle sur le pouvoir fécondant du sperme. *Klin. Wochenschr.*, 2 mai 36, p. 629.
- KOCHAKIAN. — La testostérone et l'acétate de testostérone, et les protéines et le métabolisme énergétique des chiens castrés. *Endocrinology*, vol. 21, n° 6, Nov. 37.
- KORENCHENSKY, DENNISON et HALL. — Comparaison de l'activité du propionate de testostérone et de la testostérone sur le rat mâle. *Biol. J.*, 31 mai 37, p. 780.
- KORENCHENSKY, DENNISON et ELVIDGE. — Prolonged treatment of castrated and ovairectomised rats with testosterone propionate. *Bio. J.*, 73, p. 457, Mars 1937.
- KOZELKA et GALLAGHER. — Injections d'hormone génitale aux embryons. *Proc. soc. exp. Biol. Méd.*, T. 31, p. 1143, 1934
- KUN et PECZENICK. — Action biologique de l'hormone sexuelle mâle renforcée par l'adjonction de folliculine. *Presse Médicale*, n° 58, 21 juil. 37.
- LABARRÈRE. — Considérations sur fonctions endocriniennes du testicule, insuff. génitale et leur traitement. *Thèse Paris* (Vigni).
- LAEMMER. — Endocrines et inversion sexuelle. *Bull. soc. therap.*, n° 8, p. 191.
- LAFITTE et HURET. — Déséquilibre ovarien et dermatoses; action de l'hormone mâle dans certaines variétés de psoriasis et d'eczéma. *Presse Méd.*, 29 mars 1939, N° 25, p. 472.
- LAQUEUR. — Hormones mâle et femelle. *Schweig. Med. Wehn.*, 6 nov. 35, p. 104.
- LAQUEUR, DAVID, DINGEMANSE, FREUD. — Isolement et préparation de la testostérone. *Acta Brevia Neerl.*, 3, p. 84, 1935.
- LAROCHE. — Nos connaissances actuelles sur l'hormone mâle. *Bull. soc. therap.*, n° 8, 9 oct. 35, p. 213.

- Nos connaissances sur l'hormone mâle. *Paris Médical*, Déc. 1935, p. 457.
- La testostérone. *Revue Médicale de Louvain*, n° 24, 1938.
- LAROCHE et BOMPARD. — Traitement des accidents de l'hypertrophie de la prostate par sels de testostérone. *Bull. soc. méd., Paris*, 9 décembre 38, n° 17, p. 728.
- Essais de traitement de l'impuissance sexuelle masculine par l'hormone mâle. *Progrès Médical*, n° 15, Avril 1938, p. 530.
- LAROCHE, MARSAN et BOMPARD. — Essais de traitement de l'hypertrophie de la prostate par l'acétate de testostérone. *Bull. soc. thérap.* n° 3, 10 février 37.
- LAROCHE MARSAN BOMPARD et CORCOS. — L'hypertrophie de la prostate. *Presse Médicale* n° 50, 23 juin 37.
- LAROCHE, SIMONNET, BOMPART et HUET. — Appréciation par des tests quantitatifs des effets de l'hormone mâle chez les vieillards.
- LERIC. — Contribution à l'étude du propionate de testostérone (hormone mâle) et son utilisation en gynécologie. *Thèse Bordeaux*, 1937.
- LE ROY DES BARRÈS. — Au sujet de l'origine endocrinienne de l'hypertrophie prostatique. *Bull. Acad. Méd.*, n° 12, 23 mars 1937, p. 367.
- LESNÉ et LAUNAY. — *Société de Pédiatrie*, 15 janvier 37, p. 45.
- LESNÉ et ROGÉ. — De quelques indications de l'hormone mâle en pédiatrie.
- LÉVY SIMPSON, FRÉMERY, AL. MACBETH. — The presence of an excess of male hormone in virilisme and pseudo hermaphroditism. *Endocrinology*, 20 nov. 36, p. 363.
- LOESER. — The action of testosterone propionate on the uterus. *The Lancet*, 12 février 38, p. 373.
- Le propionate de testostérone. L'ante-hypophyse et l'hyper thyroïdisme. *The Lancet*, 14 mai 38, p. 1134.
- L'hormone mâle dans le traitement du cancer du sein. *Soc. Française de Gynécologie*, n° 2, Février 1939, p. 77.

- LOTTE. — Contribution à l'étude de l'hormone mâle. Utilisations thérapeutiques. *Thèse Bordeaux*, 1938.
- LOWER. — Treatment of benign prostatic hypertrophy by a Nonoperative Method. *Cleveland clinic Quaterly*, n° 11, Jānv. 36.
- MARANON. — Traitement de l'insuffisance surrénale par l'hormone mâle. *Bull. et mém. de soc. Méd. Paris*, 4 nov. 38, n° 15, p. 640.
- MARCEL. — *Soc. Fr. gyn.*, 17 oct. 38, p. 281.
- MARION. — Origine endocrine de l'hypertrophie de la prostate. *Bull. acad. méd. Paris*, Décembre 36, p. 434.
- A propos de l'hypertrophie prostatique. *Bull. acad. Méd.*, 20 juin 37, n° 4, p. 12.
- MARTIN, DO WALL et A. PORTO. — Influence des hormones sexuelles sur la motilité et réactions pharmacologiques des canaux déférents et des vésicules séminales.
- MARTINY. — Quelques considérations biologiques, chimiques, et thérapeutiques sur l'hormone mâle. *Vie Médicale*, 25 mars 1939.
- MASAO ITO, SEIZI-HAPAZU, TURUZIOKAN. — Action percutanée des hormones sexuelles.
- MAURIAC. — Régulations hormonales en clinique médicale. *J. M. P. T.*, 1937, p. 25.
- MÉTIVET. — A propos des traitements des fibromes utérins et des hémorragies utérines. *Le Monde Médical*, 15 avril 1939, page 535.
- MICHON. — Quelques réflexions à propos du traitement hormonal de l'hypertrophie prostatique. *Presse médic.*, n° 94, 23 nov. 38, p. 1734.
- MIESCHER, WETTSTEIN et TSCHOPP. — Activation des hormones mâles. *Bioch. jour.*, t. 30, 1936, p. 1970.
- Sur les traitements actifs de la testostérone. *Schweiz Méd. Wache*, 1936, p. 763, t. 36.
- MOCQUOT et MORICARD. — Etude préliminaire des effets provoqués par les hormones mâles (acétate de testostérone) sur les troubles fonctionnels urinaires de la femme et de l'utilisation des hormones mâles en gynécologie. *Bull. soc. obst. et gyn.*, n° 10, 1936.

- Action de l'hormone mâle (acétate de testostérone) dans les troubles de la castration chez la femme. *Bull. soc. obst. et gyn.*, n° 10, 1936.
- MOLINÉRY. — Hormones et puberté.
- MOLLARD. — Sur les thérapeutiques par les hormones mâles. *Journal de Médecine et Chirurgie pratiques*, 25 déc. 38, p. 645.
- MOMBAERTS. — Les théories hormonales de l'hypertrophie prostatique sont prématurées. *Journal belge urologie*, Octobre 38, p. 460.
- L'hypertrophie prostatique est-elle une affection endocrinienne ? *Le scalpel*, n° 50, Déc. 38, p. 1601.
- MONIER-VINARD, CARIDROIT et BRUNEL. — Gynécomastie bilatérale avec atrophie des testicules. Etude hormonale. *Presse Méd.*, n° 46, 9 juin 37, p. 864.
- MUSSIO, FOURNIER, BRUNO GROSSO. — Action locale de l'œstrone et du propionate de testostérone sur la muqueuse vaginale du nouveau-né.
- MORICARD et BIZE. — Développement du pénis provoqué chez l'enfant par l'injection d'acétate de testostérone. *C. R. acad. sciences*, p. 1044, t. 204, 8 fév. 37.
- Première observation du développement du pénis provoqué chez l'enfant par l'injection d'acétate et de propionate de testostérone et modifications psychiques provoquées par l'injection de testostérone chez les jeunes garçons. *Soc. pédiatrie*, 19 janv. 37. *Bull. soc. pédiatrie*, t. 1, p. 26.
- MORICARD, BIZE et SAULNIER. — Développement de l'appareil génital et modifications psychologiques à type pubertaire provoquées par les injections hormonales. *Soc. de péd.*, séance du 6 juillet 1937. *Bull.*, t. 7, p. 477.
- MORICARD, SAULNIER. — Des indications du propionate de testostérone et du benzoate de folliculine dans le traitement du prurit vulvaire. *Gyn. et Obst.*, n° 4, Oct. 37.
- Mc EUEN. — Rôle de l'hypophyse dans les effets de la testostérone sur la glande mammaire. *Proc. soc. exp. biol. and med.*, Mars 37, vol. 36, n° 2, p. 213.

MC EUEN SELVJE et COLLIP. — Effets de la testostérone sur la croissance somatique.

— — Rôle de l'hypophyse dans l'action de la testostérone sur la glande mammaire. *Proc. soc. exp. biol.*, Mars 37, vol. 36, n° 2, p. 263.

NAILLAT. — L'hormone mâle (mise au point des indications thérapeutiques actuelles). *Thèse Paris* 1938.

NELSON et MERCKEL. — Maintien de la spermatogénèse des testicules par les dérivés du groupe stérol chez le rat hypophysectomisé. *Proc. of the soc. for. exp. Bio. and. Med.*, vol. 36, n° 5, Juin 37, p. 825.

NIEGER. — Le rôle que l'on peut attribuer en clinique aux dérivés de la testostérone. *Journ. sciences médicales*, Lille n° 52, 8 août 1937.

— — La testostérone et ses dérivés. *Journ. sciences médicales de Lille*, 20 mai 1937.

— — Quelques acquisitions récentes concernant le rôle clinique des esters sels de la testostérone. *Journal sciences médicales*, Lille n° 28, 10 juillet 1938, p. 33.

NIEHANS. — *Presse Médicale*, n° 44, 1936, p. 1066.

— — Des relations étroites qui existent entre le testicule et la prostate et leurs applications dans l'hypertrophie de la prostate. *Presse Médic.*, n° 53, 1^{re} juillet 38.

— — Hypertrophie de la prostate et ligature de Steinach II, 1937.

— — 10 ans de traitement endocrinien de l'hypertrophie de la prostate. *Presse Médicale*, 22 déc. 37.

NITZESCU et GONTZEA. — Hormones de croissance et créatinurie. *Klin. Wschr.*, n° 16, 5 juin 37, p. 825.

ORLIAC. — Le traitement hormonal de l'ectopie testiculaire. *Bulletin Médical*, n° 1, 7 janvier 1939, page 7.

OURY. — L'hormone mâle dans le traitement des asthénies. *Paris Médical*, n° 11.

PALMER et MORICARD. — A propos d'un cas de myôme sous-muqueux traité par le propionate de testostérone. *Soc. fr., gyn.*, n° 7, Nov. 38, p. 300.

PAPILLON. — Que peut-on espérer du traitement par les ex-

- traits testiculaires dans l'hypertrophie prostatique, *Bull. soc. méd. de l'éllysée*. Déc. 37, n° 88, p. 363.
- PAPIN. — Les règles douloureuses. *Journal de Médecine de Bordeaux*, N° 20, 20 juillet 1935, page 551.
- PARKES. — Increasing the effectiveness of testosterone. *The Lancet* 223, p. 674, 1936.
- PASTEAU. — Association française d'urologie. 33° congrès urologie, 1936.
- PAULIN. — Contribution à l'étude comparative des propriétés physiologiques de certains esters de la testostérone. *Thèse Paris*, 1937.
- PERRAULT. — Traitement des petites asthénies d'allure primitive en pratique médicale courante. *Progrès Médic.*, n° 51, 17 déc. 1938, p. 1713.
- PEZARD. — Le conditionnement physiologique des caractères sexuels secondaires chez les oiseaux.
- Du rôle endocrinien des glandes génitales. *Bull. biol. France et Belgique*, T. 52, 1918.
- Pierre BOURGEOIS et Mme BOCQUET-JESENSKY. — Influence comparée de la castration et des injections de folliculine d'hormone mâle ou d'hormone gonadotrope du lobe antérieur de l'hypophyse sur la tuberculose expérimentale du cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, 128, 9 juillet 1938, page 983.
- L'emploi de l'hormone mâle (testostérone) chez les femmes tuberculeuses. *Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, N° 12, 10 avril 1939, p. 625.
- PORTES, DALSACE et WALICHE. — Le rôle inhibiteur des sels de testostérone sur la lactation chez la femme. *Soc. biol.*, 1939, p. 1100.
- RATHERY TURIAF. — Influence des injections de testostérone sur le tissu langerhansien du pancréas du cobaye. *Presse Médicale*.
- ROBSON. — Action de la testostérone sur la lactation.
- ROGER. — Le cholestérol et ses dérivés. *Presse Médicale*, 5 nov. 38, p. 1627.
- ROUSSEL. — 17 mars 36. *Acad. Méd. Paris*.
- 16 février 37. *Acad. Méd. Paris*.

- ROUSSEL, GLEY et PAULIN. — Etude comparative de l'action de la testostérone et de certains de ces esters sur les caractères sexuels secondaires. *Bull. acad. Méd. Paris*, n° 7, 16 févr. 37.
- ROY. — Comparaison de l'action de quelques stéroïdes androgènes. *Proc. of the soc. for. Exp. biol. and Med.*, vol. 36, 1937, p. 337.
- RUZICKA. — Action des esters de testostérone. *Helvetica chim. acta*, 1936.
- Les hormones mâles en régulation hormonale, Paris 1937.
- RUZICKA, GOLDBERG, BRÜNGGER. — Zur Kenntnir der Sexualhormon. I Ueber die Gewinnung von 3 chlor und 3 oxydätro allocholanone. Synthese einer Verbindung von den Eigenschaften der Testikel hormons *Helvetica Chim. Acta* 17, 1934, p. 1389.
- RUZICKA, GOLDBERG, MEYER, BRUNGGER et EICHENBERGER. — Zur Kentnir der Sexualhormon II.
- Ueber die Synthese des Testikelhormons (Androsteron) und stereoisomerer desselben durch Abban hydrierter Sterine. *Helvetica Chim. acta*, 18, 1938, p. 1264.
- SAINTON, SIMONNET, BROUHA. — Endocrinologie clinique, thérapeutique et expérimentale. *Masson et Cie*, 1937.
- SALMON. — Action du propionate de testostérone sur l'extraction d'hormone gonadotrope et sur les frottis vaginaux chez la femme castrée. *Proc. soc. exp. bio. and med.*, vol. 37, n° 3, Déc. 37, p. 488.
- SANTIAGO COLLADO MADERA. — La testostérone et le syndrome hyper-folliculinie. *Thèse Paris* 1938.
- SATTLER. — Sur l'étiologie de l'hémoptysie menstruelle. *Wien. Arch. f. inn. Med.*, Sept. 1937, t. 31, fasc., 3 p. 129, 139.
- SAULNIER. — Développement hormonal de l'appareil génital par les esters de testostérone. *Thèse Paris* 1938.
- SCHOELLER, DOHRN et HOHLNEG. — L'hormone mâle est plus active que l'hormone femelle sur les hypophyses de castration des animaux mâles et femelles. *Klin. Wschr.*, n° 52, 26 déc. 1936, p. 1907.

- SCHOELLER, GEHRKE. — Action de l'hormone mâle, expérimentation physiologique sur l'animal. *Kl. Wschr.*, n° 20, 14 mai 38, p. 694.
- SIMONNET. — *Thèse Paris* 1936.
- STEINACH, PECZENICK et KUN. — De l'hyperémie d'origine hormonale et de l'influence de l'hormone sexuelle mâle et de l'hormone femelle associées sur l'hypertension et l'hypertonie.
- Contribution à l'étude et analyse des actions des hormones sexuelles. *Wien Klin.* 1936, n° 29.
- STEMMER. — Le rôle du sperme et des substances hormonales mâles dans la vie de la femme. *Kl. Wschr.*, n° 12, 18 mars 38, p. 425.
- TAILHEFER. — Résultats du traitement de quelques mastopathies par le propionate de testostérone. *Paris Médical.* n° 38, 17 sept. 38, p. 189.
- TSCHOPP. — Untersuchungen über die wirkung der männlichen Sexual hormone und ihrer derivate. *Arih. intern. de Pharmac. et de therap.*, t. 52, 1936, p. 381.
- TURPAULT. — Que peut-on obtenir avec le propionate de testostérone chez les porteuses de sein douloureux et chez les porteuses de fibromes *C. R. soc. Fr. gyn.*, n° 6, Oct. 37.
- Action du propionate de testostérone sur les seins douloureux et les fibromes.
- A propos de la communication de Bender. *C. R. soc. Franç. Gyn.*, n° 2, Février 38.
- La testostérone dans les fibromes et les avortements. *Soc. fr. gyn.*, n° 8, 19 déc. 38.
- ULRICH. — A propos de l'acétate de testostérone. *Soc. fr. gyn.* 17 octobre 38, p. 278.
- Cancer inopérable double de la glande mammaire (Essai d'un traitement par la testostérone et la chirurgie). *Soc. Française de Gyn.*, N° 2, Février 1939, p. 70.
- VALÉRIO. — Traitement de l'hypertrophie de la prostate par hormones mâles et femelles. *Deutsch. Méd.*, 1936, p. 1133.
- VARANGOT. — Le syndrome d'hyperfolliculinisme; ses li-

- mites, ses bases anatomo-cliniques. *Presse Méd.*, 30 juillet 1938, p. 1180.
- VIALA. — Les esters de testostérone dans le traitement des infections chroniques de la prostate. *Journal de Médecine de Paris*, N° 3, 19 janvier 1939, p. 48.
- VEIL, LIROSS. — Effets non spécifiques des hormones sexuelles mâles. *Kl. Wschr.*, n° 19, 7 mai 1938, p. 655.
- VILLARET, JUSTIN, BESANÇON et RUBENS DUVAL. — Remarques sur les effets du propionate de testostérone dans un cas d'eunuchisme post pubère. *Soc. biol.* t. 127, N° 7 1938, p. 599.
- ZONDEK. — The fate of follicles hormon in living body. *Lancet*, 1934, 227, 356.
- ZUCKERMAN. — The embryological interpretation of changes induced by oestrogens in the male reproductive tract. *Lancet* 135, 1936.
- Inhibition de la menstruation et de l'ovulation par le propionate de testostérone.
- WALLART. — Sur les lieux d'origine des hormones ovariennes et sur l'hyperplasie de l'endomètre comme test de l'hyperfolliculinisme. *Presse Médicale*, 7 janvier 1939, page 17.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	11
--------------------	----

I. — PREMIERE PARTIE

Notions générales sur la testostérone.

A) Historique	14
B) Etude expérimentale de la testostérone	19
a) ses sources d'excrétion	19
b) ses caractères chimiques	23
c) ses caractères physiologiques	27
C) Etude clinique de la testostérone	36
1) chez l'enfant	36
2) chez l'adulte	42

II. — DEUXIEME PARTIE

La testostérone chez la femme.

A) <i>Chapitre premier. — La testostérone et l'hyperfolliculinie</i>	54
a) notions générales	54
b) congestion mammaire	57
c) congestion ovarienne	63
d) congestion utérine	
1) au cours des fibromes	68
2) au cours des menaces d'avortement ...	72
e) manifestations viscérales au cours d'affec- tions diverses.	75
1) généralités	75

2) tuberculose	81
3) asthme	92
4) psychoses	95
5) manifestations cutanées	99
6) autres manifestations	103
 B) <i>Chapitre second. — L'hormone mâle en dehors</i>	
<i>de l'hyperfollémémie</i>	<i>107</i>
1) hormone mâle et hypophyse	107
2) — — et corps thyroïde	115
3) — — et glande mammaire ...	116
4) — — pancréas	117
5) — — surrénale	119
6) — — et troubles sexuels	121
7) — — et métabolisme général ..	122
 C) <i>Chapitre troisième. — La pratique de la théra-</i>	
<i>peutique par les sels de testostérone</i>	<i>124</i>
a) indication	124
b) mode d'emploi	133
c) accidents	139
 CONCLUSIONS	 142
 BIBLIOGRAPHIE	 145

